W6.20

R.C.P. EDINBURGH LIBRARY
R28425A0236

Digitized by the Internet Archive
in 2016

https://archive.org/details/b2171888x

Die

Serum-, Bakterientoxin-

und

Organ-Präparate.

Ihre Darstellung, Wirkungsweise und Anwendung.

Für Chemiker, Apotheker, Aerzte, Bakteriologen u.

dargestellt

von

Dr. pharm. Max v. Waldheim.

ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS, EDINB. LIBRARY.

Wien. Pest. Leipzig.
A. Hartleben's Verlag.
1901.

(Alle Rechte vorbehalten.)

Druck von Friedrich Jasper in Wien.

Vorwort.

Die in den nachfolgenden Blättern abgehandelten Präparate wurden während der letzten Jahrzehnte vornehmlich durch bakteriologische, physiologische und chemische Forschungen, welche in Bezug auf Sorgfalt und wissenschaftliche Präcision frühere Leistungen auf diesen Gebieten weit übertrafen, in den Heilschatz eingeführt. Wie allem Neuen — und auf keinem Felde mit mehr Berechtigung wie auf dem der Medicin — anfangs stets Mißtrauen entgegengebracht wird, so verhielt man sich auch diesen — in gewissem Sinne — neuen Heilmethoden und ihren eigenthümlichen Präparaten gegenüber abwartend oder zurückweisend. Erst die allmählich sich steigernden Erfolge der von Behring, Koch und Pasteur inaugurirten Blutserum-, Bakterientoxin- und Organtherapien brachten die neuen Principien zu größerer Geltung und dieselben erscheinen nun durch den Ausbau und die Vertiefung der dabei in Frage kommenden Theorien großentheils wissenschaftlich begründet. Andererseits hat sich auf Grund der günstigen Heilerfolge und der dadurch hervorgerufenen lebhaften Nachfrage nach den heilbringenden Mitteln eine völlig neuartige und schon jetzt ansehnliche Industrie entwickelt, welche die Laboratoriumspräparate der Forscher nun unter fachmännischer Aufsicht im Großen darstellt und bereits eine stattliche Zahl von Chemikern, Bakteriologen, Technikern 2c. beschäftigt. Angesichts dieser eminent praktischen Bedeutung der modernen Heilmethoden schien es dem Autor eine nicht undankbare Aufgabe zu sein, eine objective, zusammenfassende

Darstellung der Präparate dieser Wissensgebiete zu geben, nachdem ein solches Werk auf dem deutschen Büchermarkt bis jetzt fehlt.

Auf den ersten Blick könnte es scheinen, daß die Präparate der ersten und zweiten Abtheilung dieses Buches wenig Zusammengehöriges aufweisen. Bei genauerer Betrachtung derselben ergeben sich jedoch mannigfache Beziehungen, welche die nähere oder entferntere Verwandtschaft darthun. Sind doch insgesammt Substanzen vorgeführt, welche innerhalb des lebenden Organismus durch die sogenannte Lebensthätigkeit der Zellen als normale oder pathogene Producte erzeugt werden und die zum größten Theile hochcomplicirte, den Eiweißstoffen nahestehende chemische Verbindungen darstellen, deren Constitution man mit den heutigen Hilfsmitteln der Wissenschaft kaum annähernd feststellen kann. Die meisten dieser Präparate sind überdies ein Gemenge von einem oder mehreren wirksamen Körpern mit weniger activen oder indifferenten Stoffen. Nur einige wenige der ersteren konnten bisher isolirt, d. h. in fast chemisch reinem Zustande dargestellt werden. In den meisten Fällen scheiterte die Reindarstellung an dem Umstande, daß diese Substanzen, welche man bisher meist nur in sehr geringer Menge gewinnen konnte, äußerst unbeständige Verbindungen sind, die durch ganz unbedeutende chemische oder physikalische Einflüsse verändert werden.

Die Wirksamkeit einiger der besprochenen Präparate geht weit über diejenige hinaus, welche man bisher bei pflanzlichen Giften beobachten konnte. In dieser Hinsicht seien hier das Tetanustoxin aus der Reihe der Serum- und Bakterientoxinpräparate, sowie das wirksame Princip der Nebennieren aus der Reihe der Organpräparate genannt. Beide Substanzen entfalten im physiologischen Experiment unfehlbar ihre specifische Kraft noch in der unendlich kleinen Menge von Tausendsteln bis Zehnteln eines Milligramms!

Die Serumpräparate und Bakterientoxine verdanken ihre Aufnahme in den Heilschatz der epochemachenden Entdeckung Behring's, daß das Blut solcher Thiere, welche

nach bestimmten Methoden dem Einflusse von Bakterien und der von denselben ausgeschiedenen Toxine oder nach Ehrlich's Vorgehen dem Einflusse pflanzlicher Gifte (Abrin 2c.) ausgesetzt wurden, gewisse Veränderungen seines Zustandes erleidet, welche es befähigen, sich der gleichartigen Bakterien und ihrer Toxine oder der Pflanzengifte zu erwehren. Behring machte auch die weitere Erfahrung, daß diese Fähigkeit des Blutes auf einen anderen Organismus übertragbar sei. Bei den ersteren Präparaten wird der gesunde thierische Organismus den Gefahren der Immunisirung, der Giftfestigung ausgesetzt und das bisher in keinem Falle Schaden bringende Immunserum dient als Heil- oder Schutzmittel, während bei der Bakterientoxinbehandlung der schon erkrankte menschliche Organismus activ an seiner eigenen Immunisirung, die stets mehr oder minder gefährlich ist, theilzunehmen hat.

Die Erzeugung und Anwendung von Organpräparaten begann man in der zuerst von Pasteur betonten Erwägung, daß denselben ganz erhebliche specifische Wirksamkeiten innewohnen müssen, da die Organe normaliter im Stande sind, die unbrauchbaren, oft toxischen Substanzen der rückschreitenden Metamorphose unschädlich zu machen und überdies die von außen in den Organismus eindringenden Schädlichkeiten, wie pathogene kleinste Lebewesen, Gifte oder auch physikalische Zustandsänderungen zu paralysiren vermögen.

In der Serum- und Toxintherapie wie in der Organtherapie handelt es sich also in letzter Linie um chemische Substanzen, welche im gesunden oder kranken, thierischen oder menschlichen Organismus, kurz im Thierkörper erzeugt werden, im Gegensatz zu den seit jeher gebrauchten botanischen und mineralischen Mitteln des Heilschatzes. Darin liegt der wesentliche Unterschied, darin der gewaltige Fortschritt der neuen Heilmethoden gegenüber den alten. Deshalb ist man berechtigt, die Worte, welche Wassermann gelegentlich eines Vortrages auf der 66. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Wien 1894 in Betreff

der im Werden begriffenen Serumtherapie sprach, zu verallgemeinern und zu sagen, daß die besprochenen Heilmethoden keine gekünstelten, sondern, indem sie Mutter Natur nachahmen, durchaus natürliche sind. Die Serum-, Bakterientoxin- und Organpräparate sind echte und rechte Naturheilmittel!

Im heutigen Zeitalter der von Hoch und Nieder begünstigten Curpfuscherei, da die von Unwissenheit und Thorheit strotzenden Geistesproducte der »Naturheilkundigen« in Tausenden von Exemplaren Verbreitung finden, möge es diesem Buch gelingen, beizutragen, daß die Erkenntniß von dem hohen Werthe ernster, wissenschaftlicher Arbeit, welche die Natur und ihre Gesetze zu erforschen strebt und darum nicht in einen Gegensatz zu derselben gebracht werden kann, endlich in weitere Kreise dringe und speciell der jungen, vielversprechenden Wissenschaft der Serum-, Toxin- und Organtherapie immer neue Schaaren begeisterter Jünger zuführe.

Millstatt in Kärnten, im Juni 1901.

Der Verfasser.

Inhalts-Verzeichniß.

Erster Theil.

Serum- und Bakterientoxinpräparate.

		Seite
Einleitung		1
I.	Alkoholismus	11
II.	Blattern	12
III.	Cholera	17
IV.	Diphtherie	33
V.	Dysenterie	70
VI.	Gelbfieber	70
VII.	Gonococceninfection	75
VIII.	Kolibacillose	75
IX.	Krebs und Sarcom	77
X.	Künstliche und medicamentöse Sera	92
XI.	Lepra	100
XII.	Lyssa	108
XIII.	Pest	117
XIV.	Pneumonie	126
XV.	Pyocyanens-Infection	130
XVI.	Reconvalescentenblutserum	131
XVII.	Rhinosklerom	133
XVIII.	Schlangenbißvergiftung	133
XIX.	Staphylococceninfection	145
XX.	Streptococceninfection	148
XXI.	Syphilis	164
XXII.	Tetanus	166
XXIII.	Tuberculose	186
XXIV.	Typhus	227
XXV.	Wurstvergiftung	242

Zweiter Theil.

Organpräparate.

Seite

Einleitung 245
I. Blutbildungsorgane, embryonale 252
II. Blutegel 252
III. Bronchialdrüsen 255
IV. Eierstock 256
V. Gehirn 265
VI. Gehirnanhang 269
VII. Hoden 272
VIII. Hornsubstanz 283
IX. Knochenmark 284
X. Leber 289
XI. Lunge 299
XII. Lymphdrüsen 302
XIII. Magen 303
XIV. Milchdrüsen 304
XV. Milz 305
XVI. Muskeln 315
XVII. Mutterkuchen 316
XVIII. Nebennieren 317
XIX. Nebenschilddrüsen 332
XX. Nieren 333
XXI. Nukleïnstoffe 338
XXII. Ohrspeicheldrüse 352
XXIII. Pankreas 353
XXIV. Schilddrüse 358
XXV. Schleimhäute 385
XXVI. Thymus 386
XXVII. Vorsteherdrüse 390
XXVIII. Wimper- und Glaskörper 393

Sach-Register 395
Autoren-Register 398

Erster Theil.

Serum- und Bakterientoxinpräparate.

Einleitung.

In unseren Tagen ist eine Schutz- und Heilmethode der Krankheiten zu großer, immer wachsender Bedeutung gelangt: es ist die Bakterientoxin- und Serumtherapie (Orotherapie, Orrhotherapie; ὀρός, ὁ = serum, Molken, die wässerigen Antheile von Milch, Blut ꝛc.), als deren Vorläufer man zahlreiche, durch Empirie erworbene Kenntnisse und Heilverfahren der Priester und Aerzte früherer Jahrhunderte betrachten muß. Die, wenn auch unbewußten, bescheidenen Uranfänge dieser Therapie lassen sich an die Beobachtungen knüpfen, welche die ältesten, naturforschenden Aerzte über die spontane Heilbarkeit acut auftretender Krankheiten machten, sie lassen sich bei den Versuchen des Königs Mithridates von Pontus nachweisen, welche dieser mit dem Einnehmen von kleinen, allmählich ansteigenden Giftdosen anstellte, um dadurch Schutz vor Vergiftung zu erlangen, sie kommen zu Tage in den verschiedenen Verfahren von Wilden und Jägern, um sich gegen Krankheiten und bei Schlangenbiß zu schützen, man kann endlich die Wurzeln dieser Therapie in einigen Heilmitteln der alten Medicin, im Heilprincipe der Isopathie verfolgen. Unseren Altvordern mußte das Zustandekommen der spontanen Genesung in heftigen Krankheitsfällen begreiflicherweise als ein wunderbares, unergründliches Räthsel erscheinen. Sie nahmen deshalb Zuflucht zum Glauben, daß im Körper eine allgemeine

Lebenskraft (φύσις, natura, vis vitalis) vorhanden sei, welche im Kampfe gegen eine schwere Erkrankung zur besonderen Naturheilkraft (vis medicatrix naturae) gesteigert werden könne. Wie die erstere im gesunden Organismus unausgesetzt ohne unser Zuthun alle Schädlichkeiten dadurch unschädlich macht, daß sie Koch- und Verdauungsvorgänge (πέπσις) hervorruft und die Ausscheidung alles Schlechten aus dem Körper vermittelt, so vermag die letztere die in der Krankheit vermehrte materia peccans durch Entfaltung größerer Anstrengungen wirksam zu bekämpfen. Das Ende dieses Kampfes, welch letzterer sich durch Fieber, erhöhte Thätigkeit des Herzens, der Lungen ꝛc. kundgiebt, ist auch in diesem Falle die Ausscheidung (κρίσις) alles Schlechten aus dem Körper. Die Bemühungen der Aerzte aller Zeiten waren stets darauf gerichtet, diesem natürlichen Heilungsproceß den ungehinderten Verlauf zu wahren, ihn womöglich zu fördern und zu unterstützen. Wir verdanken diesen Bestrebungen die verschiedenen Arten von Heilsystemen, welche im Laufe der Jahrhunderte nacheinander zur Geltung kamen. Unter diesen ist es die oben genannte Isopathie, ein schon von Hippokrates nebenbei erwähntes Heilprincip, welches der Bakterientoxin- und Serumtherapie einigermaßen nahe steht. Verlangt dieses doch, daß zur Heilung einer Krankheit ein gleiches Leiden (ἴσον πάθος) hervorgerufen werden solle, ein Vorgehen, welches bei den Schutzimpfungen unserer Tage gegen Blattern, Pest, Cholera ꝛc., bei der Immunisirung von Thieren gegen eine Reihe von Infectionskrankheiten — mutatis mutandis — gehandhabt wird.

Allmählich gelangte der Menschengeist dazu, die Frage nach den Ursachen, welche die Selbstheilung mancher Krankheiten bedingen, genauer zu erforschen und konnten mit der wachsenden Aufklärung aller Anschauungen die berührten metaphysischen Kräfte ihre Geltung nicht behaupten. Man kam immer mehr und mehr zur Ueberzeugung, daß die Erscheinungen der Genesung auf reelle physische oder mechanische und chemische Kräfte zurückzu-

führen seien, die in natürlicher Gesetzmäßigkeit ihre Wirkungen entfalten. Neben der Frage nach den Ursachen, welche Genesung herbeiführen, mußte naturgemäß auch die Frage aufgeworfen werden, welche Ursachen es seien, welche die Erkrankung des Organismus bewirken. Der Aetiologie der Krankheiten, welche nach der Ursache (αἰτία) der Krankheiten forscht, wurde so die richtige Ergänzung in dem ätiologischen Heilprincip zu Theil, welches dadurch, daß es die Krankheitsursache zu treffen sucht, Heilung erzielen will. Schon im XVIII. Jahrhundert waren viele Aerzte und Gelehrte zur Vermuthung gekommen, daß unendlich kleine Lebewesen für das Entstehen so mancher epidemischer Krankheiten verantwortlich zu machen seien. Die bahnbrechenden Forschungen Pasteur's, Koch's haben gezeigt, daß in der That belebte Mikroorganismen als die Erreger, somit als Ursache der sogenannten Infectionskrankheiten anzusehen sind. Der acute, progressive Charakter mancher Infectionskrankheiten ließ sich nun leicht durch die Annahme erklären, daß die von außen in den Organismus eindringenden Krankheitserreger sich im Körper ins Ungemessene vermehren können und durch ihr Anwachsen sowohl wie durch die Abgabe von giftigen Producten an die Körpersäfte immer mehr verderblich und endlich todbringend werden. Es blieb hierbei noch die Frage ungelöst, wie in solchen Krankheiten manchmal die entscheidende Wendung zum Bessern, die Heilung ohne äußeren Eingriff erfolge? Mancherlei Theorien und Hypothesen wurden aufgestellt, um diese Verhältnisse aufzuklären, die jedoch vor einer vorurtheilslosen Kritik nicht bestehen konnten. Erst jene systematischen Untersuchungen haben einige Klarheit in die Frage der Selbstheilung gebracht, welche zu erfahren bezweckten, ob und welche lebenden oder leblosen Theile von Individuen in den Stadien der Gesundheit, der Krankheit und der Heilung regelmäßige Unterschiede zeigen. Es stellten sich für die zellenfreie Körperflüssigkeit ganz specifische Differenzen heraus, welche man in einer großen Reihe von Infectionskrankheiten constatiren konnte. Gelangt also z. B. irgend ein

pathogenes kleinstes Lebewesen in einen bis dahin gesunden Körper, so ruft dasselbe, indem es sich vermehrt und seine giftigen Producte in den Organismus wirft, eine bestimmte Krankheit hervor. Der Organismus antwortet nun auf die Einwirkung, welche die Bakterien und ihre Gifte auszuüben beginnen, mit einer Gegenreaction, es treten nämlich nach dem Ueberstehen einer solchen Invasion in der zellenfreien Körperflüssigkeit, im Blutserum, Gegengifte, die sogenannten Antikörper oder Antitoxine auf, außerdem vermehren sich aber auch gewisse, im Blute schon präexistirende Substanzen, die sogenannten Alexine, welche die Fähigkeit besitzen, die eingedrungenen Lebewesen aufzulösen, wodurch sie abgetödtet werden. Man sagt sonach von diesem Blutserum, es habe antitoxische, giftwidrige, und baktericide, bakterientödtende Eigenschaften oder eine der beiden angenommen. Diese wichtigen Entdeckungen sind es, welche die isopathische Schutz- und Heilwirkung einigermaßen aufgeklärt haben. Durch das Ueberstehen einer Infectionskrankheit erlangt der Körper eine gewisse Festigkeit gegen das eingedrungene Gift, da sich in seiner Blutflüssigkeit die oberwähnten Körper in der Menge gebildet haben, daß sie zum Theil zur Unschädlichmachung der Gifte und Bakterien dienen konnten, während der übrige Theil noch in voller Leistungsfähigkeit im Blute sich befindet. Indem man nun solche Bakterieninfectionen mit ganz kleinen Virusmengen oder mit irgendwie abgeschwächtem Virus willkürlich ein oder mehrere Male hervorruft, macht man den Körper nicht nur gegen die gleichartige, gleich starke Vergiftung, sondern auch gegen ein höheres Maß derselben, gegen welches der eben erwähnte, bei Wiederholungen immer mehr wachsende Ueberschuß der Antitoxine und Alexine in Wirksamkeit zu treten berufen ist, widerstandsfähig, immun. Das hierbei zur Anwendung kommende Verfahren heißt Immunisirungsverfahren. In der Serumtherapie verwerthet man die überschüssig in immunisirten Thierkörpern gebildeten Antitoxin- und Alexinmengen, die Producte der Naturheilkraft, dazu, um die Immunität, die Widerstands-

kraft gegen Infection derart auf andere Individuen zu übertragen, daß man das Blutserum eines gegen eine bestimmte Krankheit immunisirten Individuums, welches die antitoxischen und baktericiden Substanzen oder eine der beiden gelöst enthält, auf den Menschen überträgt. In einem Falle, wenn ein solches Serum vor der Infection einverleibt wird, beabsichtigt man den Organismus vor der betreffenden Krankheit zu schützen, man handelt also präventiv oder prophylaktisch, im anderen Falle, bei Anwendung nach ausgebrochener Krankheit, sucht man mit Hilfe des Serums Heilung zu erzielen, man wirkt curativ. Behring gebührt der Ruhm, die eigenthümlichen Veränderungen der Körperflüssigkeiten im gesunden und kranken Individuum klargelegt und weiter darauf hingewiesen zu haben, daß man die specifischen Schutz- und Heilkörper (welche nach dem einmaligen Ueberstehen einer Infection oft in so geringer Menge angesammelt sind, daß man sie durch den Versuch ihrer specifischen Wirkung kaum oder nicht nachweisen kann) durch öfteres Ueberstehen der gleichen Krankheit derart im Blutserum anhäufen könne, daß dieses, auf andere Individuen übertragen, sich als schutz- und heilkräftig erweist. Auf diesen Grundlagen baut sich die Blutserumtherapie auf, als deren Schöpfer Behring bezeichnet werden muß. Als entferntere und unmittelbare Vorläufer dieser Richtung müssen hier Jenner, Pasteur, v. Fodor, sowie Babes und Lepp genannt werden. Der Erstgenannte führte die Kuhpockenimpfung zum Schutze gegen Blattern vor etwas mehr als 100 Jahren ein, Pasteur erregte vor zwei Decennien mit den Schutzimpfungen gegen Milzbrand in der Gelehrtenwelt Aufsehen. Die von beiden angewandten Methoden basiren auf dem Princip der isopathischen Schutzwirkung. Einen unmittelbaren Anstoß, die Fähigkeiten des Blutes gegenüber den Infectionen einem eingehenden Studium zu unterziehen, mag wohl die Bemerkung v. Fodor's gegeben haben, welche dieser Forscher im Jahre 1887 machte, wonach frisches Blut deutlich baktericide Fähigkeiten besitzt. Im Jahre 1889 berichteten Babes und Lepp über Ver-

suche, welche die schützende Wirkung eines Serums von Hunden, die gegen Lyssa geimpft worden waren, zum Gegenstande hatten. Behring hatte ein Jahr vorher beobachtet (Ueber die Ursachen der Immunität von Ratten gegen Milzbrand, Centralblatt für klinische Medicin, 1888), daß das Blut und das Serum von Ratten, welche gegen Milzbrand von Natur aus immun sind, gegenüber den Milzbrandbakterien ein eigenthümliches Verhalten zeigen. In beiden Flüssigkeiten konnten nämlich diese Bakterien sich nicht weiter entwickeln und vermehren, sondern sie gingen unter Degeneration bald zu Grunde. Dagegen vermehrten sich die Bacillen in reichlichem Maße im Blut und Serum anderer, gegen Milzbrand von Natur aus nicht immuner Thiere, wie der Mäuse, Meerschweinchen, Rinder 2c. Durch die weiteren diesbezüglichen Arbeiten Behring's und Nissen's (Ueber bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Serumarten, Zeitschrift f. Hygiene und Infectionskh., Bd. VIII., 1890) wurde erwiesen, daß dieses specifische Verhalten des Blutes von natürlich immunen und nicht immunen Thieren für viele Thierspecies, jedoch durchaus nicht für alle, gesetzmäßig sei. Diese beiden Forscher stellten ferner die in der Folge auch von anderen Seiten bestätigte Thatsache fest, daß solche Thiere, welche gegen eine Infection von Natur aus immun sind, kein Blut liefern, mit dessen Hilfe andere Thiere immunisirt oder geheilt werden können. Und weiter wurde durch von Behring allein und in Gemeinschaft mit Kitasato unternommene Versuche bewiesen (Ueber das Zustandekommen der Diphtherieimmunität und Tetanusimmunität bei Thieren, Deutsche medicinische Wochenschrift, 1890), daß im Gegensatze zu obigem das Blut von künstlich gegen eine Infectionskrankheit immunisirten Thieren insofern stark schützende Eigenschaften besitze, als der zellenfreien Blutflüssigkeit die Fähigkeit zukommt, nicht nur die toxischen, von den Mikroorganismen producirten Substanzen zu paralysiren, sondern auch die Infection mit den lebenden Bakterien (die Forscher stellten diese Versuche mit Tetanusbacillen an) zu einer

unschädlichen zu gestalten. Das sogenannte Behring'sche Gesetz, nach welchem das Blut sowie das Blutserum von Thieren, welche gegen eine bestimmte Infectionskrankheit immunisirt wurden, im Stande ist, dieselbe Immunität auch anderen Individuen zu verleihen, wurde später für die meisten Infectionskrankheiten als zu Recht bestehend erkannt. Durch Ehrlich's Versuche (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1891) mit den giftigen Pflanzeneiweißstoffen Abrin (aus Abrus precatorius L.) und Ricin (aus Ricinus communis L.) wurde gezeigt, daß dieses Gesetz nicht nur für die von lebenden Mikrobien, sondern auch für die von Pflanzen erzeugten Giftstoffe Geltung habe. Ehrlich (Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung, Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., Bd. XII., 1892) wies auch nach, daß die immunisirenden Körper sich in der Milch ansammeln und durch diese von der Mutter auf den Säugling übertragen werden können. Die Forschungen F. und G. Klemperer's haben ergeben, daß man ein und dasselbe Thier gegen mehrere Krankheitserreger gleichzeitig immun machen könne und daß das Blutserum eines solchen Thieres gegen verschiedene Infectionen Schutz gewähre.

In den meisten Fällen hat sich die so erworbene Giftfestigkeit als eine specifische erwiesen, d. h. das Serum der gegen eine bestimmte Infectionskrankheit immunisirten Thiere entfaltet seine Schutz- nnd Heilwirkung nur gegen dieselbe Krankheit. Einige Sera machen jedoch, nach Erfahrungen Roux', Ehrlich's u. A., von dieser Regel eine Ausnahme. So schützt das Serum von tetanusimmunisirten Thieren nicht nur gegen Tetanus, sondern auch gegen Schlangengift, während der umgekehrte Fall, nach welchem das Serum gegen Schlangengift immunisirter Thiere gegen Tetanus sich wirksam erweisen sollte, nicht statt hat. Nach den Versuchen Ehrlich's schützt das Serum von Thieren, die gegen das pflanzliche Toxalbumin Robin (von Robinia Pseudacacia L.) immunisirt wurde, sowohl gegen Abrin wie gegen Ricin.

Auch das Blutserum von Menschen, welche nach Infectionskrankheiten reconvalescent sind, macht keine Ausnahme vom Behring'schen Gesetz, indem die speciellen immunisirenden Eigenschaften des Reconvalescentenserums nach Masern, Diphtherie von Weisbecker, Klemensiewicz, Escherich, nach Typhus von Stern, nach Cholera von Lazarus, Metschnikoff, nach Pneumonie von G. und F. Klemperer erforscht und nachgewiesen wurden. Und daß diese im Blute anwesenden Antistoffe wirklich unter dem Einflusse des Krankheitsprocesses im Körper gebildet wurden, zeigte Escherich an einem Kinde, welches er zuerst wegen Caries in Behandlung hatte. Er fand bei Untersuchung seines Serums, daß es keinerlei schützende Eigenschaft besitze. Nachdem das Kind in Folge einer Hausinfection an einer äußerst leichten, unter sonstigen Umständen wahrscheinlich übersehenen Rachendiphtherie erkrankt war, wurde nach Abstoßung der Membranen das Blut neuerdings in gleicher Weise untersucht und zeigte es nun starke antitoxische Eigenschaften. In diesem Falle kam das Entstehen der letzteren während, beziehungsweise nach der Krankheit direct zur Beobachtung.

Behring verfolgte bei seinen experimentellen Arbeiten unentwegt das eine Ziel, die gewonnenen Erfahrungen über Immunisirung von Thieren soweit zu vervollkommnen, daß sie auch für den Menschen nutzbringend verwerthbar würden. Er gelangte auf diesem Wege zur Ausarbeitung einer bei Diphtherie und Tetanus angewandten Reihe von Immunisirungsmethoden, mit deren Hilfe es gelang, die Ausbeute an Heilkörpern im Blute der behandelten Thiere zu einer so großen zu gestalten, daß deren Blutserum sich als geeignet erweist, die einzelnen specifischen Infectionen beim Menschen wirksam zu bekämpfen. In der Folge wurden durch die Thätigkeit vieler anderer Forscher für die meisten Infectionskrankheiten Immunisirungsmethoden aufgefunden, durch welche die Versuchsthiere auf einen so hohen Grad der Immunität gegenüber der einzelnen bestimmten Infectionskrankheit gebracht wurden, daß ihr Serum zum Schutze und zur Heilung der Menschen benutzt werden konnte. Die Er-

folge dieser von Behring inaugurirten Blutserumtherapie haben sich im Laufe der letzten Jahre zu höchst bedeutenden gestaltet und ist zu erwarten, daß mit der Ausbildung dieses Heilverfahrens, wenn es gelungen sein wird, die Heilkörper selbst in reinem Zustande aus den Gemischen, in welchen sie in den verschiedenen Sera vorhanden sind, herauszulösen und diese dann zur Anwendung zu bringen, noch viel nachhaltigere und glänzendere Ergebnisse zu erzielen sein werden. Dann wird man mit Behring nicht mehr von einer Serumtherapie, sondern von einer Antitoxintherapie sprechen.

Was die Herkunft der im Blute nach der Immunisirung gebildeten Antitoxine betrifft, so werden dieselben von einigen Forschern (Behring, Roux, Ehrlich) als Producte der thierischen Zellen angesehen. Nach Roux' Dafürhalten wirken die Toxine specifisch stimulirend auf die Zellen ein, so daß diese die Antitoxine secerniren. Ehrlich stellte 1898 die Theorie auf, daß es bestimmte Zellen seien, welche mit dem zugeführten Gifte eine Verbindung eingehen müssen. Den Theil der Zelle, welcher das Gift anzieht, nennt Ehrlich toxophore Seitenkette und nimmt er gleichzeitig an, daß die Antitoxine nichts anderes als die im Verlaufe des Immunisirungsprocesses abgestoßenen und immer wieder neugebildeten toxophoren Seitenketten, welche in Lösung gegangen sind, darstellen. Diese theoretischen Erwägungen erhielten durch Experimente Wassermann's und Takaki's eine gewisse Bestätigung. Diese Forscher folgerten aus der Voraussetzung, daß die Rückenmarkszellen jene toxophoren Seitenketten liefern, die das Tetanusgift zu binden im Stande sind, man müsse schon mit dem Rückenmark normaler Thiere gegen Tetanusgift schützen können. In der That stellte sich heraus, daß jedes Rückenmark, besonders aber das Gehirn von allen bisher untersuchten Thierarten, wie Meerschweinchen, Kaninchen, Tauben, Pferde und ebenso das des Menschen antitoxische Eigenschaften gegenüber dem Tetanusgift besitzen. Das normale Centralnervensystem hat aber nicht nur diese giftneutralisirende

Kraft, sondern es schützt auch, wenn es 24 Stunden vorher eingespritzt wurde, gegen die Tetanusinfection. Sogar mehrere Stunden nach Einverleibung des Giftes ist die Injection normaler Gehirnmasse im Stande, Thiere am Leben zu erhalten. Für die anderen Bakteriengifte wären die mit specifischer Affinität zu jenen ausgestatteten Zellen noch aufzusuchen. Buchner (Wiener medicinische Presse, Nr. 37, 1894, 9. Sept.) weist dem gegenüber darauf hin, daß die große Widerstandsfähigkeit der Antitoxine gegen physikalische Agentien, Licht, Wärme und selbst gegen Fäulniß es wahrscheinlich machen, daß dieselben aus den specifischen Bakterienzellen abstammen. Diese Annahme wird durch das von Behring und Knorr erhaltene und von diesen Autoren selbst als sehr wichtig bezeichnete, aber nicht weiter verfolgte Ergebniß bestätigt, daß Tetanusbouillonculturen nach der entgiftenden Einwirkung von 65° unter Umständen direct antitoxisch gegen Tetanusgift, d. h. analog dem Tetanusheilserum wirken können. Weiter scheint für die obige Annahme noch der Umstand zu sprechen, daß nach Versuchen Smirnow's (Berliner klinische Wochenschrift, 1895) u. A. aus Toxinen durch Einfluß von Elektricität direct Antitoxine gebildet werden. Emmerich und Loew (Chemiker-Zeitung, 1899, Ref. 179) sehen als Ursache der erworbenen Immunität und der Heilung von Infectionskrankheiten Enzyme an, welche von den Bakterien selbst gebildet werden und diese letzteren auflösen. Auf diese Vorgänge sei sowohl der in den meisten Flüssigkeitsculturen von Bakterien trotz reichlichen Nährmaterials eintretende Stillstand sowie die Heilung mit Stoffwechselproducten oder mit unfiltrirten Culturen zurückzuführen. Bei der Immunisirung muß das Antitoxin, ein Verbindungsproduct von Eiweiß und Enzym, ein sogenanntes Immunproteïdin, geschaffen werden, das im Organismus nur langsam entsteht. Es kommen demselben noch die baktericiden Eigenschaften des Enzyms zu. Die sogenannte Agglutinirung ist das erste Stadium der bakteriolytischen Wirkung. Einzelne dieser Enzyme wirken im Organismus nicht nur in dieser Weise, sondern auch toxinvernichtend oder nur letzteres, einige nicht nur auf die

eigene Bakterienart, sondern auch auf andere. In dieser Beziehung ist besonders das Enzym des Bacillus pyocyaneus hervorzuheben, welches sich nach den bisherigen Erfahrungen gegen Milzbrand, Diphtherie, Pest u. a. Infectionen bewährt haben soll. Was die Natur und Herkunft der Alexine betrifft, so hält Buchner diese für eiweißartige Stoffe, welche nach den Untersuchungen Hankin's und Kanthack's, Denys' und Havet's, Hahn's u. A. aus den Leukocyten stammen.

I. Alkoholismus.

Thébault, Broca und Sapelier stellten ein Serum aus dem Blute von Pferden dar, welche systematisch an Alkohol gewöhnt worden waren (Rép. de Pharm., 1900, Nr. 1, S. 34). Die Autoren führen aus, daß der Alkohol, ehe er die charakteristischen Läsionen des chronischen Alkoholismus hervorbringt, nur das Nervensystem beeinflusse. Während dieser »latenten Periode« wirke er wie Morphin insofern, als durch ihn Gewöhnung und Bedürfniß und damit eine der Morphinomanie analoge Alkoholomanie hervorgerufen werde. Im Blute solcher vorbehandelter Thiere entwickeln sich, ähnlich den Mikrobengiften, antitoxische Substanzen, die sogenannten Stimuline Metschnikoff's. Wurde nun ein Serum von Pferden, die an Alkohol sich gewöhnt hatten, Potatoren oder Thieren, die gleichfalls an Alkohol gewöhnt worden waren, eingespritzt, so bekamen dieselben einen heftigen Widerwillen gegen Alkohol und alkoholhaltige Getränke. Das Serum scheint jedoch gegen die durch alkoholische Intoxication verursachten Läsionen keine Wirksamkeit zu besitzen. Umfassende klinische Erfahrungen liegen über dieses Präparat noch nicht vor. Nur Crivelli (Melbourne) berichtet, daß das Serum bei den ersten drei oder vier Injectionen sehr gute Erfolge erkennen ließ, die er jedoch auf Autosuggestion zurückführt, nachdem

die Wirksamkeit bei weiteren Einspritzungen vollkommen verschwand. Er konnte zum Beweise, daß Selbsttäuschung im Spiele sei, andere unschädliche Flüssigkeiten mit dem gleichen, anfänglich guten Erfolge einspritzen.

(Mit Erlaß des k. k. Ministeriums des Innern vom 30. Mai 1900, Z. 8375, an die k. k. Statthalterei in Wien wurde der ansuchenden Firma Arnold Köchling in Köln die Einfuhr des Serums gegen Alkoholismus nach Oesterreich fallweise unter der Bedingung gestattet, daß dieses Präparat in Originalpackung versendet, an klinische Institute oder öffentliche Krankenanstalten abgegeben wird.)

II. Blattern (Variola vera).

Blattern (Menschenpocken, Variola) und Kuhpocken (Vaccina), sind die beiden Erkrankungen, von welchen die in unseren Tagen zu so bedeutenden Erfolgen vorgeschrittene Serum- und Toxintherapie ihren Ausgang genommen hat. Vor vielen Jahrhunderten schon waren Inder und Chinesen auf die Thatsache aufmerksam geworden, daß Menschenpocken, welche absichtlich durch Beibringung des von einem milden Falle herstammenden Blatterngiftes in eine Nasenwunde oder sonstige Einschnitte erzeugt wurden, in der Regel einen ungefährlicheren Verlauf nahmen, als die durch irgend welche zufällige Ansteckung entstandenen Blattern. Diese Art der Schutzimpfung wurde im XVIII. Jahrhundert auch in Europa auszuführen begonnen, nachdem Lady Wortley Montague im Jahre 1717 die Kenntniß davon aus dem Orient nach England gebracht und ihr dort Eingang verschafft hatte. Bald aber machte man mit der Blatternimpfung die bedenklichsten Erfahrungen. Sie forderte zahlreiche Opfer, indem durchschnittlich 1 Procent der geimpften Personen der Seuche erlagen, wodurch sie

die Ursache wurde, daß immer neue Infectionsherde entstanden, die der Weiterverbreitung der Krankheit Vorschub leisteten. Eine, solche Gefahren in sich schließende Methode mußte naturgemäß großem Widerstande begegnen und vermochte nicht, sich dauernde Anwendung zu erringen. Gatti zu Pisa hatte 1763 bei Ausführung der Blatternimpfung die Beobachtung gemacht, daß die von geimpften Menschen weiter geimpften Menschenblattern milder verliefen als solche, welche von Menschen mit natürlichen Blattern eingeimpft waren. Doch verfolgte dieser Forscher die Thatsache, daß das Blatternvirus beim Passiren des Menschenkörpers an Wirksamkeit verloren habe, nicht weiter. Ein Schullehrer, Namens Platt, impfte im Jahre 1791 im Holsteinischen drei Kinder erfolgreich mit Kuhpocken, doch verfolgte auch dieser seine Entdeckung nicht weiter. Der vorzüglichen Beobachtungsgabe Jenner's war es vorbehalten, den zufälligen Umstand, daß eine Kuhmagd beim Melken einer Kuh sich mit Vaccine inficirt und hierauf eine leichte blatternartige Krankheit durchgemacht hatte, nach seinem richtigen Werthe zu ermessen und ihn zum Heile der Menschheit zu benutzen. Vor nunmehr 105 Jahren, am 14. Mai 1796 impfte Jenner zum erstenmale einen Knaben mit einer Lymphe, welche er der Hand eines Mädchens entnommen hatte. Sechs Wochen später machte Jenner den Versuch, dem Kinde Eiter, welcher direct aus der Pustel einer erkrankten Kuh stammte, zu inoculiren. Die Voraussetzung Jenner's, daß das Kind von den Kuhpocken nicht ergriffen werden würde, traf in diesem Falle ein. Ebenso erfüllte sich gelegentlich eines zweiten Versuches, den Knaben mit Menschenpocken zu impfen, Jenner's weitere Voraussicht, nämlich, daß auch diese Infection an dem Geimpften sich machtlos erweisen würde. Unter vielfachen Kämpfen gegen Unverstand und Vorurtheile, gegen mehr oder minder triftige Bedenken hat die kurz geschilderte Methode der Schutzimpfung gegen Blattern mittelst Kuhpockenlymphe (Vaccination) im Laufe der Zeit bei allen Culturvölkern sich Eingang verschafft, das Verfahren ist durch die un-

ermüdliche Arbeit so vieler Forscher mannigfach verbessert und auf einen möglichst hohen Grad der Ausbildung gebracht worden, die Erfolge dieser Behandlung haben sich als unumstößliche und andauernde erwiesen, so daß die Ueberzeugung von der Schutzkraft der Kuhpockenimpfung sich überall einbürgern konnte und, bei der Wichtigkeit dieser Angelegenheit für das öffentliche Wohl, die meisten Staaten die Ausübung dieser Schutzmaßregel in die Hand nahmen. Es würde zu weit führen, in diesem Buche ausführlich die Gewinnung und Darstellung der Kuhpockenlymphe, die Ausführung der Impfung ꝛc. zu schildern. Die Vervollkommnungen der Methode durch Verwerthung wissenschaftlicher Erfahrungen und technischer Vortheile müssen hier als bekannt vorausgesetzt werden. Es sei nur darauf hingewiesen, daß Jenner's Schutzimpfung ein sehr wirksames prophylaktisches Verfahren einer Krankheit gegenüber ist, deren Ursachen bisher vollständig im Dunkeln geblieben sind und deren Heilung bisher umsonst versucht wurde. Man kennt weder den Erreger der Kuhpocken, noch der Menschenblattern, noch der Mauke beim Pferde und ist nur auf die Vermuthung angewiesen, daß diese drei Erkrankungen Abarten derselben Krankheit seien, die in einem Falle in heftiger, im anderen Falle in abgeschwächter Form zur Erscheinung kommt.

Nachdem bei den meisten Infectionskrankheiten im Blute der Individuen, welche die betreffende Krankheit glücklich überstanden hatten, Schutzstoffe gefunden worden waren, welche die Fähigkeit zeigten, andere Personen vor der gleichen Infection zu schützen oder sie sogar bei ausgebrochener Krankheit zu heilen, lag der Gedanke nahe, die Serumtherapie, welche bei der Diphtherie schon so gute Erfolge erzielt hatte, auch zur etwaigen Heilung der Blattern heranzuziehen, beziehungsweise die Verhältnisse klarzulegen, welche zwischen Variola und Vaccina bei Berücksichtigung der Sera immunisirter Individuen vorhanden sind. Dieser Aufgabe haben sich mehrere Forscher mit wechselnden Erfolgen unterzogen, die bisher noch nicht therapeutisch verwerthet werden konnten.

Landmann (Zeitschrift f. Hygiene und Infectionskh., Bd. XVIII, 1894) konnte die Frage, ob Variolaserum gegen Variola schütze, nur bei einem Versuche prüfen, und fiel derselbe negativ aus. Da die Frage nur durch ein sehr großes Material entschieden werden kann, betrachtet der Autor sie als eine bisher ungelöste. Auch die zweite Frage, ob Vaccineserum gegen Variola schütze und ob es Heilstoffe enthalte, konnte der Verfasser nicht mit Sicherheit entscheiden, da er sich das benöthigte einwandfreie Vaccineserum nicht mit der erforderlichen Schnelligkeit verschaffen konnte. Es wurden einem elfmonatlichen ungeimpften Kinde mit spärlichem Blatternexanthem 30 Cbcm. und einem 24jährigen Manne mit einem über den ganzen Körper verbreiteten Exanthem, der im ersten Lebensjahre angeblich mit Erfolg geimpft worden war, 100 Cbcm. des Serums eines Impfkalbes eingespritzt. Beide Patienten genasen, es konnte jedoch nicht constatirt werden, ob das Serum einen directen Einfluß auf den Verlauf der Krankheit genommen habe. Zwei weitere Versuche, die der Erörterung der Frage galten, ob Variolaserum gegen Vaccine schütze, ergaben, daß das Serum keine Schutzstoffe gegen die Infection mit Vaccine besitze. Es wurde auch festgestellt, daß Serum von solchen Individuen, welche gegen Vaccine immun geworden sind, keine Schutzstoffe gegen diese Infection enthalte. Diese Versuche würden also lehren, daß ein Zusammenhang zwischen erworbener Immunität und der Anwesenheit von Schutzstoffen nicht immer bestehen muß.

Nach Mac Elliot's Versuchen, welche die Beeinflussung von Variola durch Vaccineserum betrafen, wobei unter 5 Fällen vier Heilungen erzielt wurden, zeigt sich die Wirkung des Serums insofern, als die Pusteln rasch und ohne Hinterlassung von Narben eintrocknen.

Beumer und Peiper (Berliner klinische Wochschrift, 1895) fanden bei 5 Versuchen, daß im Blute Geimpfter Schutzkörper überhaupt nicht oder in solch' geringer Menge vorhanden seien, daß durch sie die Immunität nicht übertragen werden könne.

Rembold (Centralblatt für Bakteriologie ꝛc., Bd. XVIII, 1895) suchte das Auftreten von Schutzkörpern dadurch nachzuweisen, daß er die Versuchsthiere mit Vaccine-Infectionen behandelte, die in längeren Zwischenräumen aufeinanderfolgten und, da eine qualitative Steigerung der Virulenz nach den jetzigen Kenntnissen unmöglich ist, quantitativ durch jedesmalige Vergrößerung der Impffläche gesteigert wurden. Auch diese Versuche, zu welchen Ziegen benützt wurden, lehrten, daß eine erhebliche Bildung von Schutzstoffen im Blute der so immunisirten Thiere nicht stattfinde. Nach dem Autor wird man das vorgesteckte Ziel erst erfolgreich anstreben können, wenn der Erreger der Pockenkrankheit gefunden sein wird. Dann werden auch geeignete Methoden ermittelt werden, die qualitative Virulenz des Mikroorganismus zu steigern, und daraus wird sich die Möglichkeit ergeben, stärkere Infectionen und als Gegenwirkung die Ansammlung größerer, nachweisbarer Mengen von Schutzkörpern im Blute zu veranlassen.

Beclère, Chambon und Saint-Yves Ménard (Annales de l'Institut Pasteur, 1896, 25. Jänner) kamen zu Resultaten, welche von denen Rembold's ꝛc. abweichen. Sie injicirten subcutan einer Reihe von Kälbern das Serum von mit Kuhpocken geimpften Kälbern, einer anderen Kälberreihe Kuhpockenvirus und fanden, daß auf die eine sowie andere Weise Immunität erzielt wurde. Das Kuhpockenvirus erzeugt die Immunität sehr langsam und läßt sie langsam verschwinden. Daraus läßt sich die Thatsache erklären, daß es die Blattern nicht heilen, vor denselben aber so sicher schützen kann. Zur Erzielung einer vollständigen und andauernden Immunität genügt eine nur ganz geringe Menge des Virus. Im Gegensatze hierzu verleiht das Serum eines geimpften Kalbes eine schnelle und unmittelbare Schutz- und sogar Heilkraft. Doch ist dieselbe keine lang dauernde. Um solche Effecte zu erreichen, ist überdies die Injection einer sehr beträchtlichen Menge Serums nöthig. Die Autoren wandten auch dieses Serum zur Behandlung Variolakranker an, sie ver-

zeichneten in 16 Fällen jeden Alters nur 4, welche letal verliefen. Wenn die anderen Forscher bei ihren Versuchen nicht gleich gute Resultate erzielen konnten, so liegt der Grund der Mißerfolge nach Ansicht der Autoren darin, daß sie zu kleine Dosen des Serums anwandten. Nach Beclère's Meinung ist für einen Erwachsenen die Application einer Serumquantität, die $^1/_{50}$ seines Körpergewichts entspricht, bei einem Kinde sogar die dem Zwanzigstel seines Gewichtes adäquate Menge erforderlich. Auch hier konnte demnach die Wirksamkeit des Vaccineserums auf keine erhebliche Höhe gebracht werden.

III. Cholera.

Als Erreger der asiatischen Cholera gilt seit der epochemachenden Veröffentlichung Koch's der sogenannte Kommabacillus, Vibrio cholerae, Spirochaete cholerae Koch, Spirillum cholerae asiaticae, Microspira comma, ein schwach kommaförmig gekrümmtes, plumpes Stäbchen, welches etwa halb so lang, jedoch etwas dicker als der Tuberkelbacillus ist. Nach Veröffentlichungen v. Nencki's, welche derselbe über von Blohstein in Baku 1893 angestellte Versuche machte, muß man annehmen, daß der Kommabacillus nicht die alleinige Ursache dieser epidemischen Krankheit sei. Es zeigte sich nämlich, daß subcutane Injectionen von Reinculturen des Vibrio cholerae den Tod der Versuchsthiere nicht herbeizuführen im Stande waren, während eingeimpfte Dejectionen der Cholerakranken die Versuchsthiere tödteten. Dadurch wurde Blohstein auf den Gedanken gebracht, daß in den Excrementen außer den Kommabacillen noch andere Mikroorganismen vorhanden seien, welche im Vereine mit den ersteren die letal ausgehende Cholerakrankung bewirken. Es gelang ihm in der That, in den Culturen noch zwei bisher unbekannte Bakterien aufzufinden

und für sich zu cultiviren. Es vermochte in den darauffolgenden Versuchen weder der Kommabacillus, noch jeder der beiden anderen Mikroorganismen einzeln genommen die Erkrankung an Cholera zu bewirken, hingegen erfolgten auf die Injection einer Mischung der drei Culturen die charakteristischen Krankheitssymptome und der Tod. Mit dieser Entdeckung wäre die Thatsache in ursächlichen Zusammenhang zu bringen, daß v. Pettenkofer, Emmerich u. A. m. reine Kommaculturen per os zu sich nehmen konnten, ohne an Cholera zu erkranken. Es würde sich daraus weiter der Umstand erklären lassen, daß die Cholera in vielseitiger Gestalt, oft als überaus schwere, oft als leichte Affection auftritt und daß bei mehreren Choleraepidemien verschiedenartige Kommabacillen mit specifischen Eigenthümlichkeiten nachgewiesen wurden, welche die Krankheit herbeigeführt haben sollten. Eine Bestätigung der Resultate und Annahmen Blohstein's ist bisher nicht erfolgt.

Liebreich erklärte den indischen Cholerabacillus für nicht identisch mit dem in Europa beobachteten.

Wenn Cholerabacillen subcutan injicirt werden, so rufen sie nur geringfügige Entzündungen mit mäßigen Allgemeinerscheinungen hervor. Bringt man jedoch einem Thiere intraperitoneal eine geringe Quantität Choleracultur bei, so stirbt dasselbe an der sogenannten cholerischen Peritonitis, einer Krankheit, welche von der menschlichen Cholera durchaus verschieden ist. Letztere bietet das Bild einer wahren Intoxication, während bei der ersteren der Cholerabacillus durch sein ungemein rasches Wuchern in den Geweben und weniger durch seine Secretionsproducte tödtlich wirkt. Bei der Cholera des Menschen werden von den im Darm vegetirenden Vibrionen Toxine gebildet, welche theilweise zur Resorption gelangen.

Emmerich und Tsuboi (Münchener medicinische Wochenschrift, 1893, Nr. 25 und 26) führen die Krankheitserscheinungen der Cholera auf eine Nitritvergiftung zurück, welche der Kommabacillus verursacht. Bekanntlich kommt den Choleravibrionen das Vermögen zu, in künstlichen

Culturen nicht unerhebliche Mengen von Nitrit zu erzeugen und sind sie sogar im Stande, unter Umständen aus Ammoniumcarbonat salpetrige Säure zu bilden. Für die salpetrige Säure gilt die als richtig anerkannte Theorie Löw's, nach welcher jede Substanz, die bei großer Verdünnung in Aldehyd- oder Amidogruppen einzugreifen vermag, ein Gift für alles Lebende sein muß. Es hat sich gezeigt, daß die Erscheinungen der Nitritvergiftung bei Meerschweinchen, Kaninchen, Hunden und beim Menschen fast vollkommen mit dem Krankheitsbilde bei Cholera übereinstimmen. Obzwar am Menschen in Bezug auf Nitritvergiftung noch wenige Erfahrungen vorliegen, bestätigen doch auch diese die Annahme bis auf wenige unbedeutende Abweichungen, deren Erklärung nicht schwer fällt. So kann man das zuweilen vorkommende Fehlen der reiswasserähnlichen Stühle bei acuter Nitritvergiftung zum Theil aus dem raschen Verlauf, größtentheils aber daraus erklären, daß die hauptsächlichste oder die ganze Menge des Nitrits schon im Magen resorbirt wird, während bei der Cholera die salpetrige Säure nicht im Magen, sondern allmählich im Darm gebildet wird und dort in statu nascendi zur Wirkung gelangen kann. Als zwingendsten Beweis der Identität beider Vergiftungen führt Emmerich das übereinstimmende Auftreten von Methämoglobin im Blute an, welch letzteres er durch das Vorhandensein des charakteristischen Absorptionsstreifens im Roth des Spectrums, zwischen C und D, nachwies. Als Mittel, der Nitritvergiftung bei Cholera entgegen zu arbeiten, führen die Autoren den Schwefelwasserstoff an, welcher, in kleineren Dosen wiederholt gereicht, reducirend auf die salpetrige Säure einwirken könnte. Der Schwefelwasserstoff könnte auch dadurch im Darm selbst producirt werden, daß man Schwefelwasserstoff erzeugende Bakterien einführt.

Die Vermuthung, daß die Choleravibrionen außer der Producirung von Nitrit noch organischen Giftstoff erzeugen, läßt sich trotz der Erklärungen der beiden Forscher nicht von der Hand weisen.

So kann Neusser (Wiener klinische Wochenschrift, 1893, Nr. 32, S. 592 ff.) sich nicht der Ansicht Emmerich's und Tsuboi's anschließen, da die nitrificirende Eigenschaft keineswegs nur den Cholerabakterien zukommt, sondern auch vielen anderen, theils pathogenen, theils saprophytischen Bakterienarten. Neusser fand, daß bei aërober Züchtung der Cholerabakterien die Nitritbildung bis zur Nitratbildung vorschreiten könne, während frische, anaërobe Culturen des Bacillus die Reactionen auf Nitrit (mit salzsaurem Metaphenylendiamin Gelbfärbung, mit Sulfanilsäure und Naphthylamin Rothfärbung) nicht zeigten, was deshalb hervorzuheben ist, weil nach den heutigen Anschauungen der Kommabacillus im Darm unter anaëroben Verhältnissen sich befindet. Neusser konnte aus dem Stuhle eines an Cholera Erkrankten und Verstorbenen mit den erwähnten Reagentien weder in demselben direct, noch in dem Destillate, welches nach Ansäuerung des Stuhles mit Schwefelsäure gewonnen wurde, Nitrite oder Nitrate nachweisen. Auch Klemperer (Berliner klinische Wochenschrift, 1893, Nr. 31) widerlegt die Ansicht, daß die Cholera als Nitritvergiftung gedeutet werden könne. Die von Emmerich angeführte Methämoglobinämie ist ein allgemeines Zeichen schwerer Giftwirkung auf die Erythrocyten. Die Versuche, die Choleraerkrankung durch Bakterien- oder Serumpräparate zu bekämpfen, datiren von Ferran (Le Choléra, la vaccination cholérique, Paris 1885), welcher in den Jahren 1884 und 1885 während der Epidemie in Spanien Impfungen mit dem Gifte von Individuen machte, welche nur leicht an Cholera erkrankt waren. Dieses Verfahren stützte sich auf die Beobachtung, daß Personen, welche in sehr schwachem Maße von einer infectiösen Krankheit (Cholera, Blattern, Pest) ergriffen worden waren, sich in der Folge für einige Zeit als immun für die betreffende Erkrankung erwiesen. Die Ergebnisse dieser Behandlung waren die verheerendsten, indem die Cholera in heftiger und rascher Weise sich über Ortschaften ausbreitete, welche bisher von der Epidemie verschont geblieben waren.

Brieger, Kitasato und Wassermann (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., Bd. XII, 1892) züchteten bei ihren Versuchen über Immunität und Giftfestigung die Choleravibrionen in einem Thymusauszuge und tödteten dieselben durch viertelstündiges Erhitzen auf 65°. Die Autoren gingen bei diesen Versuchen, die auch die Immunisirung gegen andere Infectionskrankheiten betrafen, von der inzwischen von Behring als irrig widerlegten Ansicht aus, daß toxisches und immunisirendes Princip nicht ein und dasselbe sei. In diesem Sinne legten sie dem Thymusauszuge giftabschwächende Fähigkeiten bei, während lediglich das Erhitzen der Cultur die Abtödtung der Vibrionen und dadurch die Abschwächung der Culturflüssigkeit herbeiführte. Von einer drei Tage alten, wie eben erwähnt, behandelten Thymuscholerabouillon erhielten Meerschweinchen 1 Cbcm. intraperitoneal eingespritzt, am folgenden Tage wurde ihnen, gleichfalls ins Peritoneum, 1 Cbcm. einer virulenten Bouilloncultur, die drei Tage im Brutschrank gestanden hatte, injicirt; die vorbehandelten Thiere waren nach 5—6 Stunden leicht krank, erholten sich aber bis zum nächsten Tage. Die Controlthiere, welche nur die vollvirulente Bouilloncultur erhalten hatten, waren nach 5—6 Stunden schwer krank und starben nach 8—12 Stunden. Nach 8 Tagen wurde dieser Versuch mit den gleichen Thieren in der Weise wiederholt, daß sie je 1 Cbcm. der hochvirulenten Cholerabouilloncultur in die Bauchhöhle applicirt erhielten. Die Versuchsthiere, welche mit Thymusbouillon vorbehandelt waren und eben die Cholera überstanden hatten, wurden bald leicht krank, erholten sich jedoch wieder, während die Controlthiere starben. Der so erreichte Choleraschutz dauert nicht länger als 2 Monate an.

Eine Vaccination des Menschen, welche von erheblichen praktischen Erfolgen begleitet war, führte Haffkine ein (Vaccination contre le choléra, Société de Biologie, 1892, 9. Juli; Brit. medic. Journ., 1895, 21. September, S. 727 und 735; Brit. medic. Journ., 1895, 21. December, S. 1541). Dieser Forscher stellte zwei

Arten von Choleravirus, ein abgeschwächtes und ein sehr verstärktes, dar. Das erstere erhielt er durch Zufügen von Phenol in bestimmter Menge zu Choleraculturen oder durch Cultiviren der Vibrionen bei einer Wärme von 39° in einem continuirlichen Luftstrome. Um das verstärkte Virus zu gewinnen, brachte Haffkine einem Meerschweinchen intraperitoneal eine Choleracultur von bestimmter Virulenz bei, wodurch das Versuchsthier getödtet wurde. Das von diesem Thiere gewonnene Choleragift wird einige Stunden hindurch der Luft bei gewöhnlicher Wärme ausgesetzt und sodann einem weiteren Thiere eingeimpft. Nach dem Passiren von 30 Thierleibern hat die Virulenz dieser Cultur die zwanzigfache Stärke der ursprünglichen erreicht. Das abgeschwächte Virus bringt bei subcutaner Injection keine Reactionen hervor. Es bewirkt ferner, daß Thiere, welchen nachher das verstärkte Virus beigebracht wird, sich unempfindlich gegen letzteres erweisen, indem dieses nicht einmal mehr eine locale Gewebsnekrose bewirkt. Thiere, welche mit allmählich steigenden Gaben des geschwächten und verstärkten Virus behandelt wurden, zeigten sich gegen die Infection mit Cholera immunisirt. Nachdem dieser Autor seine Methode an Thieren hinlänglich ausgearbeitet hatte, setzte er dieselbe in Indien unter englischem Schutz in die Praxis am Menschen um und konnte damit sehr bemerkenswerthe Erfolge erzielen. Nach seinen Berichten seit December 1895 hat er die Verwendung des abgeschwächten Virus aufgegeben und benützt er nur mehr lebende Culturen zu seinen Präventivimpfungen. Diese Behandlung hat das eine Mißliche, daß bis zum Wirksamwerden der Vaccination eine gewisse Anzahl von Tagen verstreichen muß, während welcher der Geimpfte für die Krankheit empfänglich bleibt. Nichtsdestoweniger lauten die Berichte, welche Haffkine, Vaughan und deren Assistenten bisher aus den Districten Bengalens ꝛc. eingeliefert haben, sehr erfolgverheißend. Die Impfungen haben nie eine schädigende Wirkung, es konnte die Cholera nicht mehr eine solche Ausbreitung gewinnen, wie früher. Während beispielsweise von 654 ungeimpften Personen 71 = 10·86 Procent an

Cholera starben, erlagen von 402 mit Haffkine's Vaccine Geimpften nur 12 = 2·99 Procent der Krankheit. Auf 11 Todte unter den Ungeimpften entfallen daher nur drei Todte unter den Geimpften. Diese erhöhte Unempfänglichkeit muß auf die günstige Einwirkung der Präventiv-Impfungen, deren Zahl sich schon auf mehrere 10.000 beläuft, zurückgeführt werden. Haffkine hofft dann noch bessere Erfolge zu erreichen, wenn er Vaccination mit der Serotherapie wird verbinden können. Mit Hilfe eines wirksamen Anticholeraserums werde der Geimpfte der Cholerainfection auch während der für die Vaccination nothwendigen Zeit entgehen können. Die Versuche, ein solches Serum darzustellen, haben bisher zu keinen praktisch verwerthbaren Ergebnissen geführt.

Die active Immunisirung des Menschen gegen Cholera mit Hilfe von Impfungen des abgeschwächten Choleravirus zu bewerkstelligen, versuchte auch Kolle (an dem Institut für Infectionskrankheiten zu Berlin, 1896). Dieser Forscher spritzte sich zunächst $^1/_{12}$ einer 24stündigen Cholera-Agarcultur, die durch Chloroformdämpfe abgetödtet worden war, unter die Rückenhaut, 5 Tage später injicirte er sich die gleiche Dosis lebender, sehr virulenter Vibrionen und wieder 5 Tage später $^1/_8$ Cultur des gleichen Virus. Auf die Einspritzung folgte als locale Reaction Schmerzhaftigkeit an der Injectionsstelle bei Druck und Bewegungen, sowie Druckempfindlichkeit der zugehörigen Lymphdrüsen, als Allgemeinerscheinungen stellten sich Temperatursteigerung bis 39°, Frost, Mattigkeitsgefühl und Appetitmangel ein. Diese Erscheinungen liefen binnen 2—3 Tagen ab und waren nach den beiden ersten Injectionen stärker als nach der dritten. Kolle fand nun, daß Meerschweinchen starben, wenn eine Oese einer 24stündigen Choleracultur (etwa die zehnfache letale Minimaldosis) zusammen mit weniger als 0·6 Cbcm. seines Blutserums, entnommen vor den Injectionen, eingespritzt wurde, daß aber 10 Tage, nachdem er sich die Injectionen applicirt hatte, die Meerschweinchen erst starben, wenn zum Choleravirus weniger als 0·003 Cbcm. seines Blutserums zugesetzt wurden. Das Blut erlangte, gleich-

giltig, ob abgetödtete oder lebende Choleraculturen injicirt wurden, bereits nach einer Injection eine stärkere baktericide Wirkung, als sie dem Reconvalescentenserum zukommt, so daß die Betreffenden sich eines höheren Grades von Immunität zu erfreuen hatten. Die specifische Schutzkraft des Serums, also auch die Immunität tritt 5 Tage nach der Injection ein und dürfte kaum länger als ein Jahr dauern. Wiewohl der Beweis, daß diese künstliche active Immunisirung den Menschen auch gegen Cholerainfection vom Darmcanal aus schützen werde, damit nicht erbracht wurde, ist durch diese Versuche doch wahrscheinlich gemacht worden, daß dies der Fall sein werde, wie man nach Analogie der Haffkine'schen Vaccinationen schließen kann.

Es ist bekannt, daß das Serum einiger Thiere, so z. B. der Hühner, gegenüber der Cholerainfection refractär ist, ebenso ist durch Forschungen Klemperer's erwiesen, daß viele Menschen sich einer natürlichen Immunität gegen Cholera erfreuen. Metschnikoff und Lazarus wiesen nach, daß das Blut von Menschen, welche Cholera überstanden haben, in wesentlich kleineren Mengen, als normales Serum, Versuchsthiere gegen die Cholerainfection schütze. Die Anticholeravaccinationen, welche von Gamaleïa, Haffkine, Klein, Klemperer, Lazarus ꝛc. nicht nur mit lebenden oder abgetödteten Culturen des Kommabacillus, sondern auch mit dem Virus anderer pathogener oder saprophytischer Bakterien, welche dem Choleravibrio ähnlich sind und vielleicht nahestehen, wie des Bacterium coli commune, Vibrio Finkler-Prior, Bacillus typhosus, Bacillus prodigiosus, Proteus vulgaris, Bacillus subtilis an Meerschweinchen ꝛc. ausgeführt wurden, ergaben, daß so behandelte Thiere gegen Cholerainfection geschützt waren. Das Serum derselben zeigte deutlich antitoxische Eigenschaften. Klemperer immunisirte durch solche Injectionen auch Menschen. Es wurden 3·6 Cbcm. einer Choleravibrionen-Reincultur, welche durch zweistündiges Erhitzen auf 70° sterilisirt worden war, einem Manne eingespritzt und immunisirte ihn diese Dosis derart, daß 0·25 Cbcm. seines Blutserums im Stande waren, ein

Meerschweinchen vor der tödtlichen Choleravergiftung zu schützen.

Pawlowsky und Buchstab (Zur Immunitätsfrage und Blutserumtherapie gegen Cholerainfection, Deutsche medicinische Wochenschrift, 1893) immunisirten Kaninchen und Meerschweinchen durch Impfungen mit dem Choleravirus, worauf sie mittelst des Serums derselben die Immunität gegen Cholera auf Thiere derselben Gattungen übertragen konnten. Sie wollen das Choleraantitoxin aus dem Blutserum von gegen Cholera immunisirten Hunden nach folgenden Darstellungsmethoden gewonnen haben: Es wurden aus dem Serum zunächst die Eiweißstoffe durch Ammoniumsulfat gefällt, worauf man den Niederschlag mehrere Tage hindurch dialysirte, die Lösung im Exsiccator trocknete und dann das Gemisch von Globulinen, Albuminen und anderen Stoffen des Serums in physiologischer Kochsalzlösung löste. Durch Dialyse erhält man die schützende Substanz des Serums in Lösung, welche mittelst einprocentiger Borsäurelösung und Kampfers vor Zersetzung bewahrt wird. Oder es wird das Blutserum mit absolutem Alkohol gefällt, der Niederschlag auf einem Filter gesammelt, mit absolutem Alkohol gewaschen und dann zwischen sterilisirtem Filtrirpapier getrocknet. Der Niederschlag wird sodann durch 24 Stunden bei 36° mit Wasser zusammengebracht (Kampferzusatz als Conservirungsmittel), wobei sich ein kleiner Theil des Niederschlages löst; aus der filtrirten Lösung wird das Antitoxin mit gleichen Theilen Alkohol und Aether niedergeschlagen, der Niederschlag in Wasser gelöst und diese Reinigung noch einmal wiederholt. Die Wirksamkeit dieses in amorphem Zustande erhaltenen Antitoxins wurde durch Thierversuche festgestellt.

Die Versuche von Behring und Ransom (Choleragift und Choleraantitoxin, Deutsche medicinische Wochenschrift, 1895) ergaben, daß die Cholerabakterien ein in die Culturflüssigkeit übergehendes Gift absondern, so daß diese letztere in einer Menge von 0·50 Cbcm. einem Meerschweinchen

von 250·0 beigebracht, dasselbe binnen 24 Stunden tödtete. Es gelang Ransom das Choleratoxin aus den von den Bakterienleibern befreiten giftigen Culturen in fester Form abzuscheiden. 0·07 Cbcm. hiervon injicirt, waren für ein Meerschweinchen von 250·0 die tödtliche Minimaldosis, nach welcher der Tod meist binnen 6—8 Stunden eintrat. Eine Dosis von 0·085 Cbcm. bewirkte, daß der Tod häufig schon nach 30—60 Minuten erfolgte, während nach der Injection von noch größeren Dosen (z. B. von 0·10 Cbcm. und darüber), die Thiere kaum 15 Minuten am Leben blieben. Ransom konnte von choleraempfindlichen Thieren, welche mit diesem Gifte behandelt wurden, ein Serum gewinnen, das sowohl gegenüber dem Choleragift wie gegenüber lebenden Choleravibrionen sich als wirksam erwies. So zeigte das Blut immunisirter Ziegen insofern deutliche giftzerstörende Eigenschaften, als Meerschweinchen das doppelte bis dreifache der tödtlichen Minimaldosis vom festen Choleragift vertrugen. (Das Serum unbehandelter Ziegen besitzt gegenüber dem Choleragift keine antitoxische Wirkung.) Impfte man ferner einem Meerschweinchen die $2^1/_2$fache tödtliche Dosis einer Cholerabouilloncultur, also lebende Vibrionen intraperitoneal ein und injicirte ihm sofort darauf 3 Cbcm. des Serums subcutan, so blieb das Thier am Leben. Ransom gelang es, ein Antitoxin darzustellen, welches das vier- bis sechsfache der sicher tödtlichen Minimaldosis von Choleragift unschädlich macht. Die Vorbehandlung geschah hierbei mit so kleinen Mengen des Choleragiftes, daß dieselbe noch mindestens um das zehnfache gesteigert werden und dadurch die qualitative Leistung des Antitoxins in erheblichem Maße vermehrt werden kann.

Pfeiffer und Marx haben Untersuchungen über die Stätte der Bildung der Cholera-Antikörper im Organismus angestellt. Sie fanden zunächst, daß die Leukocyten nicht als Bildungsherd der specifisch baktericiden Cholera-schutzstoffe anzusehen sind. Sie untersuchten sodann auf Grund von Ehrlich's »Seitenkettenimmunitätstheorie«, nach welcher die sogenannten toxophoren Seiten-

ketten, Theile bestimmter Zellen, mit dem zugeführten Gifte eine unschädliche Verbindung eingehen, systematisch die Organe ihrer im Beginne der Choleraimmunisirung stehenden Versuchsthiere. Es wurden derart das Totalblut, Serum, Großhirn, die Medulla oblongata, das Rückenmark, die Speicheldrüsen, Leber, Lungen, Nieren, Nebennieren, Muskeln, die Milz, Lymphdrüsen und das Knochenmark untersucht. Ein bemerkenswerther Ueberschuß von Antikörpern konnte im Knochenmark, in den Lymphdrüsen und besonders in der Milz ermittelt werden. In zwei Versuchen zeigte sich der immunisirende Werth des letzteren Organs sogar zwei-, beziehentlich viermal höher, als derjenige des Blutserums. Da die in der Milz enthaltenen Choleraschutzstoffe leicht in die wässerige Lösung übergehen, erweist sich ein klar centrifugirtes Milzextract ebenfalls wirksamer als das Serum. Die Verfasser ziehen aus diesen Thatsachen den Schluß, daß die blutbildenden Organe die Ursprungsstätte der bei der Immunisirung sich bildenden specifischen Schutzstoffe seien. Hiergegen könnte man den durch Versuche scheinbar bestätigten Einwand erheben, daß die Antikörper in den betreffenden Organen nur vorübergehend aufgespeichert wären. Dieser Einwand findet insofern keine Stütze, als Behring u. A. bei passiv immunisirten Thieren die Antistoffe auch nur in deren Blutbahn antrafen.

Die Versuche von Metschnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni (Annales de l'Institut Pasteur, 1896, S. 27) beweisen gleichfalls aufs Deutlichste, daß die Cholerabacillen ein lösliches Gift abscheiden. Diese Forscher führten in das Peritoneum eines Meerschweinchens Säckchen aus steriliſirtem Collodium ein, welches eine mit virulenten Cholerakeimen beschickte Peptonlösung enthielt; ein zweites Meerschweinchen erhielt ein Collodiumsäckchen mit einer, eine todte Choleravibrionencultur enthaltenden Peptonlösung; in die Bauchhöhle eines dritten Meerschweinchens endlich wurde ein Collodiumsäckchen mit steriliſirter Bouillon eingebracht. Das letzte Versuchsthier blieb am Leben, das zweite zeigte eine leichte Temperatursteigerung und magerte

etwas ab, während das erste nach drei oder fünf Tagen unter den Erscheinungen der Choleravergiftung verendete. Nachdem in keinem seiner Organe die Vibrionen aufgefunden werden konnten, zeigt dieser Versuch unwiderleglich das Vorhandensein eines löslichen Choleragiftes an. Die Autoren versuchten nun dieses Toxin in vitro zu erhalten, indem sie die Virulenz der Choleravibrionen verstärkten. Die Steigerung geschah entweder durch aufeinander folgende Passagen durch das Peritoneum der Meerschweinchen oder durch abwechselndes Passirenlassen des Peritoneums und der Säckchenculturen. Läßt man nun die hochvirulenten Vibrionen auf einer 2procentigen Peptonsolution, welcher 2 Procent Gelatine und 1 Procent Meersalz zugefügt sind, wachsen, so erreichen sie zwischen dem dritten und fünften Tage das Maximum ihrer Giftigkeit. Der dritte Theil eines Cubikcentimeters dieser filtrirten Culturflüssigkeit ist dann im Stande, mit Sicherheit ein 100·0 schweres Meerschweinchen in 16—24 Stunden zu tödten. Von den Meerschweinchen, welche in die Abdominalhöhle das, eine virulente Choleracultur einschließende Collodiumsäckchen erhalten hatten, blieben einige am Leben. Die Dicke und Durchlässigkeit der Sackmembran hatte höchst wahrscheinlich bei diesen eine nur sehr geringe Menge des Giftes diffundiren gelassen. Wurde nun einem dieser Thiere eine Dosis des Choleragiftes, die für nicht vorbehandelte Thiere von gleichem Gewicht sicher tödtend ist, beigebracht, so blieb es am Leben. Die Immunität oder Widerstandskraft desselben konnte durch erneuerte Versuche gesteigert werden; das Serum dieses Thieres erwies sich in der Folge gleichfalls als antitoxisch. Die Autoren konnten nach dem gewöhnlichen Vorgange Kaninchen, Ziegen und Pferde immunisiren und gewannen von denselben ein schutz- und heilkräftiges Serum. Während von 37 unbehandelten Versuchsthieren nur 6 von der Krankheit nicht ergriffen wurden, blieben von 27 mit dem Serum behandelten Kaninchen 15 am Leben. Das Serum erwies sich als wirksam, wenn es gleichzeitig mit dem Virus eingebracht wurde, wie das Ueberleben von

5 unter 18 so behandelten Kaninchen beweist, nachdem von 21 nicht behandelten Thieren nur 5 am Leben blieben.

Freymuth (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1894, Nr. 43), wandte das Blutserum zweier Patienten, welche die Cholera seit vier Wochen überstanden hatten, bei drei Fällen von Cholera an Menschen an. Das Blutserum der in der Genesung sich befindlichen Personen mußte, wenn es überhaupt eine Schutzkraft besaß, die größtmöglichste Wirksamkeit zeigen. 1 Cbcm. desselben schützte, intraperitoneal injicirt, ein Meerschweinchen vor der doppelten tödtlichen Minimaldosis. Von den drei Schwerkranken starb einer, bei welchem außer Choleravibrionen noch Diplococcen vorgefunden wurden, die zwei anderen Fälle, welche reine Kommabacilleninfectionen darstellten, genasen. Es ist von Wichtigkeit, zu erwähnen, daß in dem einen Falle, der im Anfangsstadium der Intoxication mit Serum behandelt wurde, die Besserung auffallend schnell eintrat. Der Autor will aus den Beobachtungen dieser drei Fälle keine bindenden Schlüsse, ausgenommen den einen, ziehen, daß nämlich diese Art der Behandlung eine ungefährliche zu sein scheint.

Die Arbeiten von Pfeiffer und Wassermann (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., Bd. XIV, 1893), Issaeff (dieselbe Zeitschrift, Bd. XVI, 1894), Pfeiffer und Issaeff (dieselbe Zeitschrift, Bd. XVII, 1894), Pfeiffer (dieselbe Zeitschrift, Bd. XIX und XX, 1895) waren der Immunisirung von Thieren gegen Cholera, sowie der Untersuchung, ob das Serum baktericid oder antitoxisch wirke und auf welche Weise die baktericide Fähigkeit des Serums zu Stande komme, gewidmet. Aus den Untersuchungen von Pfeiffer und Wassermann ergab sich die Thatsache, daß das Serum von gegen Cholera immunisirten Thieren außerhalb des Organismus weder specifisch baktericide, noch antitoxische Eigenschaften entfalte. Die Ansicht der beiden Autoren, daß durch das Serum eine Umstimmung der Zellen des Organismus erzeugt werde, durch welche die letzteren befähigt werden, die eingebrachten

Choleravibrionen rasch abzutödten, konnte Issaeff insofern bestätigen, als er auf mikroskopischem Wege den Zellenkampf des Organismus gegen die intraperitoneale Cholerainfection beobachtete. Seiner Meinung nach spielte in diesem die Phagocytose die Hauptrolle, da er in dem von Zeit zu Zeit mittelst einer feinen Glascapillare entnommenen Peritonealexsudat in den beträchtlich vermehrten Leukocyten massenhaft degenerirte Choleravibrionen und eben solche in der freien Flüssigkeit beobachten konnte. Diese Vibrionenvernichtung wurde nicht nur nach Einspritzung von Immunserum, sondern auch von Blutserum gesunder Menschen, von Tuberculin, von 2procentiger Nucleïnsäurelösung, von Bouillon, Harn und physiologischer Kochsalzlösung wahrgenommen und löste letztere Flüssigkeit die Wirkung am schwächsten aus. Pfeiffer und Issaeff wiesen dann in gemeinschaftlicher Arbeit nach, daß das Serum activ gegen Cholera immunisirter Thiere nur gegen diese Vibrionenart eine specifische, und zwar ausschließlich auf einem baktericiden Vorgange beruhende Wirkung auszuüben vermag. Es gelang den beiden Forschern, durch eine peinlich genaue mikroskopische Untersuchung festzustellen, daß die von Issaeff beobachtete Phagocytose eine nebensächliche Erscheinung beim Vorgange der Bakterienabtödtung sei, daß die Vibrionen vielmehr ohne wesentliche Betheiligung der Leukocyten vom Bauchhöhlenexsudate allmählich aufgelöst werden. Durch die mikroskopische Untersuchung im hängenden Tröpfchen und im gefärbten Deckglaspräparat konnte der Verlauf der Erscheinung in allen seinen Einzelheiten verfolgt werden: Sogleich nach der Einspritzung erschienen die massenhaft vorhandenen Vibrionen sämmtlich unbeweglich, nach 10 Minuten sah man, daß in der Flüssigkeit zahlreiche aufquellende, aber noch die Kommaform darbietende und überdies außerordentlich viele schon degenerirte, die Körnchenform zeigende Vibrionen, dagegen fast gar keine Leukocyten vorhanden waren. Nach weiteren 10 Minuten sind sämmtliche Vibrionen verschwunden und an ihre Stelle sind die Granula getreten, welche zu 95 Procent

frei im Exsudat liegen. Nach weiteren 20 Minuten sind auch keine Vibrionentrümmer mehr zu sehen, die Mikroorganismen wurden ohne wesentliche Betheiligung der Leukocyten im Bauchhöhlenexsudat aufgelöst, wodurch dasselbe eine eigenthümlich schleimige, fadenziehende Beschaffenheit erhält. Das gleiche Phänomen der Vibrionenauflösung vollzieht sich im Peritoneum von Meerschweinchen, welche durch hochwirksames Serum gegen die Infection mit einer virulenten Choleracultur passiv immunisirt wurden. Außerhalb eines lebenden Organismus besitzt das Gemisch der Vibrionen mit dem Serum keinerlei baktericide Fähigkeiten, die ersteren vermehren sich vielmehr rasch und bewegen sich äußerst lebhaft. Der Organismus spielt demnach in diesem Processe eine bedeutsame Rolle, es reagiren die Zellen der Bauchhöhle auf den Reiz der injicirten Vibrionen, indem die baktericiden Fähigkeiten der ersteren unter dem Einflusse der im Serum vorhandenen immunisirenden Substanzen zur Entfaltung kommen. Es ist nach Pfeiffer nicht anzunehmen, daß specifisch baktericide Substanzen im Organismus präformirt sind, sondern es bilden sich solche erst im Bedarfsfalle und werden sie auch sofort bei der Vibrionenauflösung verbraucht. Nachdem das Serum von gegen Cholera immunisirten Thieren speciell nur gegenüber den Cholerabakterien seine vibrionenauflösende Wirkung ausübt, während alle übrigen Bakterien von demselben nicht stärker beeinflußt werden wie durch normales Serum, suchte Pfeiffer dieses specifische Verhalten der Immunität verleihenden Stoffe zu einer Differentialdiagnose der Cholera asiatica-Vibrionen von den verschiedenen ähnlichen Vibrionen (wie Vibrio aquatilis, Dunbar, danubicus, Finkler-Prior 2c.) zu verwerthen.

Anticholerin Klebs.

Dieses Präparat ist ein Bakterienproduct, welches von Klebs analog dem Vorgange bei der Darstellung des Tuberculocidins (s. d.) durch Abscheid-

ung und Entfernung der giftigen Bestandtheile aus Choleraculturen und durch Reindarstellung der wirksamen Substanz gewonnen wird. (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1892.) Es stellt eine braungelbe, etwas dicke, klare Flüssigkeit von fadem, an Dejecte von Cholerakranken erinnerndem Geruch dar, welche in die Bauchmusculatur, oder besser in die subcutanen Gewebe der Oberschenkel injicirt wird. Anticholerin wirkt direct schädigend auf die Cholerabacillen ein, wodurch in schweren Fällen, bei welchen die Temperatur schon bedeutend, bis 34°, herabgesunken war, die Körperwärme in kurzer Zeit auf das Normale zurückgebracht und auch Heilung erzielt wurde.

Choleraplasmin Buchner.

Der Preßsaft aus Cholerabakterien wird nach E. Buchner's Methode von H. Buchner und Hahn (Münchener medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 48) in folgender Weise gewonnen: Es wurden Massenculturen von Kommabacillen in Kolle'schen Schalen angelegt, die mit Agar beschickt waren 30—40 derartig geimpfte Schalen lieferten bei dem üppigen Wachsthum dieser Mikroorganismen bereits nach 1—2 Tagen einen dichten Rasen, der mit dem Platinspatel oder mit Glaswolle abgehoben werden kann und etwa 30—35 Cbcm. Ausbeute an feuchter Bakterienmasse ergiebt. Die abgehobenen Culturmassen werden sodann zunächst mit Quarzsand und Kieselguhr mit der Hand oder mittelst Maschinen zerrieben. Dem entstehenden knolligen Haufen setzt man Wasser, oder 20procentige Glycerinlösung oder physiologische Kochsalzlösung zu und verarbeitet das Ganze zu einer teigförmigen Masse, welche in ein derbes Preßtuch eingeschlagen und in Einsätzen, deren Größe nach der Menge des Preßkuchens variirt, unter eine hydraulische Presse gebracht wird. Man steigert ganz allmählich den Druck auf 4—500 Atmosphären und erhält hierdurch eine Flüssigkeit, die mittelst Filtration durch dichte Filter leicht zu klären ist. Ihre Farbe ist zunächst ganz hellgelblich und wandelt sich diese oft schon im

Verlaufe weniger Stunden zu einer tiefgelben bis bräunlichen um. Wahrscheinlich ist diese Farbenänderung durch eine Sauerstoffabsorption von Seiten der Eiweißstoffe der Flüssigkeit bedingt

Durch Einspritzungen von 0·50—0·60 Cbcm. dieser Zellsaftlösung konnten Meerschweinchen soweit immunisirt werden, daß sie nach 8 Tagen die zehnfach tödtliche Cholera-giftmenge vertrugen.

IV. Diphtherie.

Der französische Arzt Bretonneau aus Tours hat das große Verdienst, die vielgestaltigen Krankheitsformen, welche beim Menschen durch die Invasion der Diphtheriebacillen erzeugt werden können, als zusammengehörig erkannt und in einem ausführlichen Krankheitsbilde geschildert zu haben. (1821). Von diesem Forscher stammt auch der Name »Diphtheritis« für diese früher »egyptische Krankheit« benannte Infection her (διφθέρα, ursprünglich = abgezogene Thierhaut, übertragen: ausgeschwitzte Haut, crupöse Membran). An die Stelle der Bezeichnung Diphtheritis wurde später die rationellere »Diphtherie« gesetzt. Löffler wies nach, daß der von ihm entdeckte Bacillus diphtheriae Löffler et Klebs der Erreger der Diphtherie sei, eine Anschauung, welche von verschiedenen Seiten bis in die neueste Zeit mit mehr oder weniger stichhältiger Begründung angezweifelt wird.

Die ersten Versuche, diese mörderische Krankheit auf dem Wege der Immunisirung zu bekämpfen, rühren von Behring und Fraenkel her. Von den Arbeiten des Ersteren hat gewissermaßen die »Blutserumtherapie« ihren Anfang genommen und ist es eben die Diphtherie, bei welcher diese neue Behandlungsmethode bisher die größten und nachhaltigsten Erfolge aufzuweisen hat. Die beiden genannten Autoren veröffentlichten ihre diesbezüglichen Arbeiten zu

gleicher Zeit. Fraenkel (Berliner klinische Wochenschrift, Nr. 49, 1890, 3. December) benützte zur Immunisirung von Meerschweinchen Diphtherieculturen, welche eine Stunde lang auf 65—70° erhitzt worden waren. Behring (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1890, 4. December) versuchte die Immunisirung von Thieren gegen Diphtherie mit Hilfe verschiedener Immunisirungsmethoden anzubahnen und bevorzugte schließlich als das beste und wirksamste Verfahren die Behandlung der Versuchsthiere zuerst mit durch Jodtrichlorid abgeschwächten Diphtherieculturen, dann mit steigenden Dosen vollvirulenter und vollgiftiger Culturen. In ausführlicher Weise haben Behring und Wernicke (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., 1892, Bd. XII, S. 10 ff.) diese Methode der Immunisirung gegen Diphtherie von Meerschweinchen, Mäusen, Hammeln 2c. angegeben, nach welcher gegenwärtig in der Hoechster Fabrik »Farbwerke vorm. Meister Lucius und Brüning« und andernorts Pferde zum Zwecke der Serumlieferung immunisirt werden. Die genannten beiden Autoren schlugen bei ihrer Immunisirungsmethode folgenden Weg ein: Damit Thiere die sogenannte Grundimmunität oder primäre Immunität erlangen, werden sie zuerst der Vorbehandlung mit abgeschwächtem Bakteriengift unterzogen. Die Abschwächung des Giftes erfolgt nach Behring durch Zugabe bestimmter Mengen von Jodtrichlorid zu den Culturen. Da dieser Körper sofort nach dem Zusammenkommen mit wässerigen Flüssigkeiten in Jodmonochlorid, Salzsäure und Jodsäure zerlegt wird, da ferner die beiden letzteren Substanzen auf Bakterien sehr geringe Wirkung zeigen, während das erstere in einer Verdünnung von $^1/_{2000}$ Milzbrandsporen schon nach 2 Minuten dauernder Einwirkung tödtet, muß man (mit Tschirch) die bakterientödtende und giftabschwächende Wirksamkeit des Jodtrichlorids dem daraus entstehenden Monochlorid zurechnen. Die Diphtheriebouillonculturen, welche Behring und Wernicke benützten, waren mindestens 4 Monate im Brutschrank gestanden und besaßen eine sehr hohe Virulenz. Indem die Culturen aus einer großen Zahl von Kolben

zusammengegossen und sodann vereint durch Filtrirpapier filtrirt wurden, stellten Behring und Wernicke eine keimfreie, beziehungsweise keimarme Flüssigkeit her, welche durch Zusatz von 0·50 Procent Phenol für längere Zeit conservirt werden konnte. Nach den Untersuchungen der beiden Forscher ist es ziemlich gleichgiltig, ob man bacillenhaltige oder ganz keimfreie Culturen zum Zwecke der Immunisirung wählt; damit jedoch der Immunisirungsvorgang ein ungestörter und erfolgreicher sei, ist es von Wichtigkeit, sich von Anfang bis zu Ende einer solchen Bouilloncultur zu bedienen, von welcher man den Wirkungswerth genau in Erfahrung gebracht hat und welche ihre Wirkung während der Dauer der Behandlung ziemlich unverändert beibehält. Die von Behring und Wernicke zu ihren Immunisirungsversuchen bei Meerschweinchen 2c. angewandte Stammflüssigkeit war von einer solchen Stärke, daß 0·15 Cbcm. derselben genügten, um ein ausgewachsenes Meerschweinchen nach 4 Tagen zu tödten, aber noch 0·01 Cbcm. war so giftig, daß daran ganz große Meerschweinchen nach Ablauf von mehreren Wochen unter wenig charakteristischen Krankheitserscheinungen starben. Bei diesen letzteren Thieren constatirte man regelmäßig Leberverfettung. Behring behandelte nun die Thiere sowohl auf die Art, daß er denselben in Zwischenräumen gleich große Dosen des zuerst stärker, dann allmählich in geringerem Maße abgeschwächten Diphtheriegiftes injicirte (es wurden zur Culturflüssigkeit Zusätze von Jodtrichlorid von 0·40 Procent bis auf 0·05 Procent herab gemacht und die Dauer der Einwirkung dieses Mittels betrug 2 Tage bis zu 4 Wochen) oder daß er den Thieren eine solche geringe Dosis des in bestimmtem Grade abgeschwächten Giftes unter die Haut spritzte, daß dieselben keine andere Krankheitserscheinung, sondern nur eine derjenigen ähnliche Fieberreaction bekamen, welche beim Menschen auftritt, wenn bei diesem die Tuberculinbehandlung nach Koch's Methode eingeleitet wird. Es hat sich aus den zahlreichen Versuchen Behring's mit Sicherheit ergeben, daß der Immunisirungsvorgang nur dann in der richtigen Weise geleitet sei, wenn die auf die

Einspritzungen erfolgenden Reactionen sich in kurzdauerndem Fieber (neben mäßiger Infiltration an der Injectionsstelle) ohne nennenswerthe Abnahme des Gewichtes des Thieres äußern. Durch die häufige Wiederholung der Hervorrufung von Reactionen der ebengenannten Art ist man am ehesten im Stande, in möglichst kurzer Zeit sowie möglichst ohne die Gefahr eines Verlustes einen hohen Grad der Diphtherie-Immunität zu erreichen. Die Einspritzungen mit der gleichen Dosis des abgeschwächten Giftes werden so lange in den nothwendigen Zwischenräumen wiederholt, bis keine Temperatursteigerung mehr eintritt. In der Folge werden durch Applicirung einer etwas größeren Menge des abgeschwächten Giftes immer neue, ebensolche Reactionen hervorgerufen, u. s. f., bis die Thiere auf sehr große Mengen (50—100 Cbcm.) des abgeschwächten Giftes nicht mehr reagiren.

Nunmehr wird zu den Injectionen mit steigenden Dosen von nicht abgeschwächter Culturflüssigkeit übergegangen. Wie Behring in seinen Schriften über Immunisirung bei Diphtherie, Tetanus ꝛc. des öfteren hervorhebt, besteht das Wesentliche des zweiten Abschnittes seiner hier besprochenen combinirten Immunisirungsmethode für die Zwecke der Heilserumgewinnung in der Verwendung vollvirulenter Culturen bezüglich vollgiftiger Filtrate derselben, indem nur durch diese Modification hohe Immunitätsgrade, die für praktische Zwecke allein brauchbar sind, erreicht werden können. Nach Behring's Erfahrungen vollzieht sich der Immunisirungsproceß im Thiere ganz allmählich, er nennt ihn einen »gleitenden« und ist der Grad der Immunität einer unbegrenzten Steigerung fähig. Behring erzielte sowohl mit vollvirulenten lebenden Culturen wie mit vollgiftigen bakterienfreien Culturflüssigkeiten befriedigende Immunisirungsresultate. Zum richtigen Verständniß dieser Immunisirungsmethode ist es nothwendig, mit Behring anzunehmen, daß das toxische und immunisirende Princip identisch seien, eine Anschauung, welche von Brieger, Kitasato und Wassermann in ihrer Arbeit »Ueber

Immunität und Giftfestigung« (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., Band XII, 1892) nicht getheilt wurde.

Wie oben erwähnt, werden zur Zeit für die Gewinnung von Diphtherieserum fast ausschließlich Pferde benützt. Die Pferde sind nach den Ziegen für das Diphtheriegift die empfindlichsten Thiere, sie können leicht immunisirt werden, da sie das Toxin gut vertragen. Der Einwand, daß bei Verwendung von Pferden die Rotzkrankheit etwa übertragen werden könnte, wird durch Versuche, welche von Bonhoff im königlichen Institut für Serumforschung in Steglitz bei Berlin in dieser Richtung unternommen wurden, vollkommen entkräftet. Diese ergaben nämlich, daß der Zusatz von 0·50 Procent Phenol zum Serum eine Veränderung der Rotzbacillen hervorrufe, so daß ihre Vermehrung auf künstlichem Nährboden unmöglich gemacht ist. Wirkt die 0·50procentige Carbolsäure 24 Stunden auf Rotzbacillen ein, so wird ihnen dadurch die Fähigkeit genommen, Meerschweinchen an Rotz erkranken zu lassen. Nachdem mindestens 7 Tage vergehen, bis das Diphtherieheilserum nach dem Zusatze des Phenols in den Handel kömmt, ist es außer allem Zweifel, daß etwa einmal vorhandene Rotzbacillen sicher abgetödtet und unschädlich gemacht wurden. Zum Ueberflusse hat auch der Versuch, mit dem Blutserum zweier rotzkranker Pferde den Rotz auf hierfür empfängliche Thiere zu übertragen, ein negatives Resultat ergeben. In der Fabrik zu Hoechst am Main benützt man junge gesunde Pferde mit kleinen chirurgischen Gebrechen zur Immunisirung gegen Diphtherie. Nachdem sie einige Tage hindurch im Quarantänestall beobachtet und untersucht worden sind, äußert der Thierarzt sich über ihre Verwendbarkeit. Im Laufe von 4—6 Monaten werden sie dann durch die nach der oben angegebenen Methode geregelten, glatt und schnell vor sich gehenden Einspritzungen (bei welchen die Bouillon aus einem Kolben mit Hilfe des durch ein Doppelgebläse erzeugten Luftdruckes in die Canüle und dann in das Unterhautzellgewebe getrieben wird) anfangs von den mit Jodtrichlorid abgeschwächten Giftflüssigkeiten, später von den vollvirulenten Culturen zu einem für praktische therapeutische Zwecke noth-

wendigen hohen Grad der Immunität gebracht, in welchem sie bis zu mehreren Litern der unverdünnten Culturabgüsse unbeschadet ihres Wohlseins vertragen. Man beginnt nun von Zeit zu Zeit Serum aus der Jugularis der Pferde zu entnehmen, um an Meerschweinchen, welche vorher oder gleichzeitig Diphtheriegift erhielten, zu prüfen, ob der gewünschte Antitoxingehalt erreicht sei. Nach Feststellung desselben läßt man bei den immunisirten Pferden die Reaction vollständig ablaufen und entnimmt nun durch eingestochene Canülen aus der Vena jugularis 1—5 Liter Blut, welches in sterilisirte Maßcylinder einfließen gelassen wird. Die Pferde brauchen während der Venaesection, welche eine ganz kurze Zeit erfordert, nur am Halfter gehalten zu werden, da sie sich diese Procedur so geduldig gefallen lassen, als ob sie gestriegelt würden. Im Verlaufe eines Jahres kann man so, mit dazwischenfallenden mehrwöchentlichen Behandlungen mit Diphtheriegift, den Thieren ihr ganzes Körpergewicht an Blut entziehen, ihr Befinden ist dabei ein ganz gutes, nur setzen sie viel Fett an. Gleich nach der Blutentnahme zeigen die Thiere vermehrte Freßlust und starken Durst. Die Blutflüssigkeit kühlt man in den Maßcylindern während 12—14 Stunden im Eisschranke, worauf das Serum abgegossen und behufs Haltbarmachung mit 0·50 Procent Phenol versetzt wird. Durch Thierversuche stellt man nochmals dessen Antitoxinwerth fest und überzeugt sich von dessen Sterilität. Diese Prüfungen werden in der Hoechster Fabrik unter Behring's Aufsicht ausgeführt. Außerdem unterliegt das Präparat der staatlichen Controle, welche in Bezug auf die Herstellung des Serums, auf seinen Wirkungswerth und seine Keimfreiheit ausgeübt wird. Der Vorgang bei dieser Prüfung ist der folgende: Das Serum wird in einem größeren Sammelgefäß, welches etwa 5—10 Liter faßt, einem von der Regierung bestellten Beamten übersandt, welcher aus dem gut durchgeschüttelten Gefäß 5—10 Proben entnimmt, die er, nachdem er sie mit einer bestimmten Controlnummer versehen hat, an die Station einschickt. Das Stammgefäß wird sodann plombirt und bleibt bis zum

Eintreffen der Antwort an einem kühlen, dunkeln Orte in Verwahrung des Beamten. Nach dem Eintreffen der günstigen Antwort öffnet dieser das Gefäß und hat er die Beaufsichtigung bei der Abfüllung desselben in Fläschchen, bei deren Plombirung und Etikettirung zu führen. Die Prüfung der eingesandten Proben erfolgt durch zwei bakteriologisch geschulte Assistenten der Controlstation, welche gleichzeitig und unabhängig voneinander arbeiten. Bei Nichtübereinstimmung ihrer Ergebnisse muß die Prüfung von beiden Assistenten wiederholt werden; bei nochmaliger Differenz muß die Untersuchung in Gegenwart des Directors ausgeführt werden. Das Formular, welches die beiden Assistenten bei Uebereinstimmung ihrer Prüfungen unterfertigen, enthält die Feststellungen, daß das Präparat unschädlich sei und den bestimmten Wirkungswerth besitze. Eine Lösung gilt als unschädlich: 1) wenn sie klar ist oder höchstens einen geringen Bodensatz enthält; 2) wenn sie durch bakteriologische Untersuchung mittelst des Culturverfahrens als keimfrei befunden wurde; 3) wenn der Zusatz des Conservirungsmittels kein so hoher ist, daß hierdurch eine Gesundheitsschädigung veranlaßt werden kann. Als zulässiges Maß gilt ein Zusatz bis zu 0·50 Procent Phenol oder Kresol.

Die Feststellung des Wirkungswerthes eines Serums geschieht durch eine Reihe von Thierversuchen vermittelst der Methode der Mischung von Testgift und Serum. Das erstere, welches auch Normalgiftlösung genannt wird, besteht aus einer bestimmten Menge von Diphtherietoxin, welches in einer bestimmten Menge von Nährbouillon gelöst ist. Diese Lösung ist von einer solchen Stärke, daß 0·40 Cbcm. derselben genügen, um 1 Kgr. Meerschweinchen bei subcutaner Injection sicher zu tödten. Jeder Cubikcentimeter eines Serums nun, von welchem 0·10 Cbcm. genügt, um 1 Cbcm. der Normalgiftlösung in vitro gerade ungiftig zu machen, repräsentirt eine Normal-Antitoxineinheit oder eine Immunitätseinheit und ist dieses Serum selbst das Normalserum. Demnach wird ein Serum, von dem 0·01 zur Giftneutralisirung ausreicht, als zehnfaches Normalserum,

ein solches, von dem 0·001 den obigen Effect leistet, als hundertfaches Normalserum bezeichnet, ersteres enthält 10, letzteres 100 Antitoxin- oder Immunitätseinheiten. Damit die Werthbestimmungsmethode mit der Normalgiftlösung eine sichere bleibe, wird das Testgift stets auf den unveränderten Stand seiner Toxicität durch erneute Versuchsreihen nachgeprüft. Weil beobachtet wurde, daß die Testgiftlösung bei längerer Aufbewahrung an Wirksamkeit abnahm, hat Ehrlich die Vermuthung ausgesprochen, daß in den frischen, filtrirten Diphtherieculturen neben dem eigentlichen Toxin ein weiteres Gift »Toxon«, welches als primäres Product des Diphtheriebacillus anzusehen sei, sowie daß noch mehrere, wenig giftig wirkende Stoffe, die »Toxoide« vorhanden sein müssen. Letztere wären als Umwandlungsproducte des Toxins aufzufassen, da sie beim Lagern der Testgiftlösung eine Vermehrung erfahren, während die Toxonmenge abnimmt. Um den unveränderten Stand einer Normalgiftlösung festzustellen, ist es daher nothwendig, dieselbe an einem Normalserum von bestimmtem Werthe, der bei sorgfältigster Aufbewahrung keine Veränderung erleidet, von Zeit zu Zeit zu prüfen. Die Fabrik muß bei Einsendung ihres Serums an das Institut angeben, auf welchen Werth dasselbe geprüft werden soll. Zur Zulassung des Serums muß es mindestens 100 Immunisirungseinheiten im Cubikcentimeter besitzen.

Die Controlstation behält von jeder untersuchten und mit staatlichem Prüfungszeichen ausgestatteten Nummer eine entsprechende Anzahl von Flaschen zurück, welche in Zwischenräumen von zwei Monaten nachgeprüft werden, ob der Wirkungswerth über 10 Procent gesunken ist oder ob sonstige nachtheilige Veränderungen stattgefunden haben. Ist dies der Fall, so macht die Controlstation hiervon Mittheilung und es wird durch die amtlichen Organe die Zurückziehung der nur etwas abgeschwächten Sorten des Serums aus dem Verkehre veranlaßt. Durch dieses Vorgehen ist dafür gesorgt, daß nur mustergiltige Präparate im Verkehre sind und wird dadurch auch das Vorurtheil

entkräftet, nach welchem ein Serum älteren Datums auch entsprechend minderwerthig sein müsse.

Behring's Diphtherieheilmittel stellt eine gelbliche, klare, höchstens einen geringen Bodensatz enthaltende Flüssigkeit dar, welche einen schwachen Geruch des Conservirungsmittels (Phenol) besitzt. Von der Hoechster Fabrik, ferner von E. Merck, Darmstadt, und von anderen Firmen wird das Heilserum in mehreren Sorten, welche sich durch die Höhe ihrer Immunisirungseinheiten unterscheiden, in den Handel gebracht (im Cubikcentimeter 400—500 Immunisirungseinheiten enthaltend).

Merck stellt seit Juli 1900 ein Diphtherieserum, welches 1000 Immunisirungseinheiten im Cubikcentimeter enthält, dar.

Bestimmung des Immunisirungswerthes von Behring's Diphtherieheilserum.

Nach Ehrlich's Vorgang wurde von Behring und Wernicke ursprünglich der Immunisirungswerth eines Diphtherieserums mit den Zahlen 1, 2, 3 ꝛc. bezeichnet, je nachdem die immunisirten Thiere nur die einfache Menge oder ein Mehrfaches der tödtlichen Minimaldosis an lebender Diphtheriecultur oder an Diphtheriegift vertrugen.

Das von Behring vorgeschlagene System zur Schätzung der immunisirenden Wirkung eines Serums bestand darin, daß die Kraft des Serums nach der Menge beurtheilt wurde, welche nothwendig ist, um 1·0 Thier gegen ein in 3—4 Tagen sicher tödtliches Volumen Diphtheriebouilloncultur, die 2 Tage lang im Brutschrank gewesen und einen Tag nach dem Serum eingespritzt wurde, zu immunisiren. Nach diesem kommt einem Serum beispielsweise die immunisirende Kraft 1 : 500 zu, wenn 1·0 desselben 500·0 Meerschweinchen gegen eine bestimmte Toxinmenge, die in oben angegebener Zeit tödten würde, immunisirt.

Die in Deutschland zur Zeit ausschließlich benützte Methode zur Bestimmung des Immunisirungswerthes stammt von Ehrlich, Kossel und Wassermann her. Nach

dieser mischt man die zehnfache Menge der tödtlichen Maximaldosis eines fertigen Diphtheriegiftes, dessen Wirkung auf Meerschweinchen genau bekannt ist, mit verschiedenen Mengen des zu untersuchenden Serums, bringt diese Mischungen durch Zusatz von physiologischer Kochsalzlösung auf je 4 Cbcm. und injicirt sie verschiedenen Meerschweinchen. Beispielsweise erhalten 5 solche Thiere, die annähernd je 250·0 schwer sind, die folgenden Gemische:

Meerschweinchen	I :	0·4	Gift	+ 0·0007	Antitoxin
»	II :	»	»	+ 0·0008	»
»	III :	»	»	+ 0·00085	»
»	IV :	»	»	+ 0·0009	»
»	V :	»	»	+ 0·001	»

Nach 2 Tagen ist Meerschweinchen I an acuter Diphtherieintoxication gestorben.

Meerschweinchen II zeigt ein allmählich von der Impfstelle fortschreitendes, starkes Infiltrat und geht nach 8 oder mehr Tagen zu Grunde. Bei der Section werden als typische Kennzeichen Infiltration der Impfstelle, Pleuratranssudate, sowie vergrößerte Nebennieren vorgefunden.

Meerschweinchen III bekommt ein großes Infiltrat, das sich jedoch nach einiger Zeit nekrotisch abstößt; das Thier geht trotz starker Abmagerung nicht ein.

Nummer IV zeigt eine kaum erbsengroße Infiltration an der Impfstelle und nimmt nur wenig an Körpergewicht ab.

Nummer V bleibt ohne Krankheitserscheinung und verliert nicht an Gewicht.

Zur völligen Neutralisirung des Giftes waren also 0·0009 Cbcm. Antitoxin nicht ausreichend, während 0·001 Antitoxin genügten.

Als immunisirende Einheit, welche ein willkürlich bestimmtes Maß darstellt, wurde von Behring und Ehrlich $^1/_{10}$ Cbcm. jenes Serums angenommen, welches $^9/_{10}$ Cbcm. Normaltoxin so neutralisirt, daß das Gemenge bei sub-

cutaner Injection an Meerschweinchen von circa 250·0 Gewicht keinerlei Erkrankungserscheinungen hervorruft. 1 Cbcm. eines derartigen Serums enthält eine Immunisirungseinheit und wird dieses Serum als Normalserum bezeichnet. Ein Serum, von dem 0·01 Cbcm. zur völligen Toxinzerstörung genügt, enthält demnach 10 Immunisirungseinheiten und das bei obigem Beispiele gebrauchte Serum, von dem 0·0009 Cbcm. zur völligen Giftneutralisirung nicht genügten, während hierzu 0·001 Cbcm. ausreichend waren, enthält zwischen 100 und 111·11 (aus $\frac{0{\cdot}1}{0{\cdot}0009} = \frac{1000}{9} =$ 111·11) Immunitätseinheiten.

Der Immunisirungswerth des Normalserums beträgt, da circa 250·0 schwere Meerschweinchen zu den Versuchen in Anwendung kommen, $^1/_{2500}$. Das zehnfache Normalserum besitzt einen Wirkungswerth von $^1/_{25000}$, obiges hundertfache einen solchen von $^1/_{250000}$.

Bei der Prüfung des Wirkungswerthes eines Serums ist es wesentlich, daß man fertiges Diphtheriegift und nicht nur lebensfähige Diphtheriebacillen verwendet, da gegen eine Intoxication mit der tödtlichen Minimaldosis des bereits fertigen Giftes eine größere Serummenge benöthigt wird als gegen eine Infection mit der tödtlichen Minimaldosis einer Cultur.

Gewinnung des Diphtherieheilserums nach Roux und Martin.

Um die großen, serumspendenden Thiere gegen Diphtherie zu immunisiren, gewöhnt man sie an das Diphtherietoxin. Dieses wird nach einem sehr raschen Verfahren erhalten, indem man die Bacillen in einem feuchten Luftstrom züchtet. Es werden hierzu Gefäße mit flachem Grunde benützt, die mit einem Rohr an der Seite ausgestattet sind. Man beschickt dieselben mit alkalischer, 2 Procent Pepton enthaltender Bouillon in solcher Menge, daß die Flüssigkeitsschicht

eine gewisse Höhe erreicht. Nach der Sterilisirung werden frische, äußerst virulente Diphtheriebacillen aufgeimpft und läßt man dann das Ganze im Brutschrank bei 37° stehen. Bei Beginn der Entwickelung wird ein Luftstrom eingeleitet. Nach 3—4 Wochen hat sich die Cultur so sehr mit Toxin angereichert, daß sie zur Verwendung geeignet ist. Man filtrirt sie durch Chamberland'sche Filter und bewahrt die klare Flüssigkeit in gut verschlossenen Gefäßen an einem dunkeln Orte von gewöhnlicher Temperatur auf, bei welcher Behandlung sie ihre Wirksamkeit (0·10 Cbcm. derselben tödtet ein 500·0 schweres Meerschweinchen binnen 48—60 Stunden) nur ganz allmählich verliert.

Die Abschwächung dieser Culturflüssigkeit zu Immunisirungszwecken bewerkstelligen Roux und Martin (Ann. de l'Institut Pasteur, 1894, September) in der von Roux und Vaillard bereits beim Tetanus angewandten Methode, nämlich durch Zusatz von Jod in Gestalt der Gram'schen Jodlösung (J 1, JK 2, H_2O 300). Unmittelbar vor dem Gebrauche versetzt man die Culturflüssigkeit mit einem Zehntel ihres Volumens Gram'scher Lösung und spritzt 0·25 Cbcm. des Gemenges nach einigen Secunden dem Thiere ein. Ein mittelgroßes Kaninchen kann die einmalige Injection von 0·50 Cbcm. dieser Flüssigkeit vertragen. Von den größeren, genügende Serummengen liefernden Thieren gelingt es am leichtesten, Pferde zu immunisiren. Man wiederholt bei ihnen nach einem Tage oder nach einigen Tagen die Einspritzung und verfährt so weiter einige Wochen hindurch, worauf die Dosis des Jodtoxins erhöht und der Zusatz von Jod herabgesetzt wird. Allmählich gelangt man so dazu, das reine unabgeschwächte Toxin einzuspritzen. Während dieser Behandlung müssen die Thiere sorgfältig gewogen werden; bei Abnahme des Körpergewichtes sind die Injectionen sofort zu unterbrechen, da sonst eine Kachexie mit letalem Ausgange herbeigeführt werden würde. Die Pferde reagiren auf das Diphtheriegift in der Weise, wie bei der Gewinnung von Behring's Diphtherieheilserum beschrieben wurde, ihre Empfindlichkeit demselben gegenüber ist jedoch

viel geringer, wie die mancher anderer Thiere, besonders der Schafe und Ziegen.

Unter den Pferden finden sich nicht selten so wenig empfindliche, daß bei diesen 2—5 Cbcm. des starken Toxins, die auf einmal eingespritzt wurden, nur ein ganz vorübergehendes Fieber und ein rasch verschwindendes, locales Oedem erzeugen. Die Pferde lassen sich überdies mit relativ großer Schnelligkeit immunisiren. Roux führt als Beispiel ein Pferd an, welches binnen 2 Monaten und 20 Tagen von Einspritzungen von $^1/_4$ Cbcm. des Jodtoxins auf solche von 250 Cbcm. des reinen Toxins gebracht wurde, ohne daß hierbei dieselben eine erheblichere Localreaction oder eine besondere Wärmesteigerung hervorgerufen hätten. Die Blutentnahme von einem diphtherieimmunisirten Pferde geschieht durch Einführung eines dicken Trokarts in die Jugularvene, wobei man große Mengen Blutes in ganz reinem Zustande gewinnt, aus welchem sich ein ganz klares Serum absondert. Manchen Pferden konnte bisher mehr als 20mal Blut entzogen werden und trotzdem ist deren Jugularis so zart und durchgängig wie am ersten Tage geblieben.

Zur Conservirung des Serums benützt Roux ein Stückchen Kampher. Das Serum besitzt eine gelbliche, an Urin erinnernde Farbe, einen schwachen Salzgeschmack und ohne Conservirungsmittel keinen Geruch. Die Immunisirungswirksamkeit desselben wird mit 50.000—100.000 angegeben. Roux und Martin berechnen nämlich den Wirkungswerth ihres Serums nicht nach der zehnfachen tödtlichen Giftmenge, sondern nach der, schwerere Thiere binnen 30 Stunden tödtenden Menge einer Diphtheriecultur, deren Virulenz vorher genau bestimmt wurde. Der Unterschied der deutschen und französischen Berechnungsmethode besteht darin, daß bei ersterer Toxin und Antitoxin im Reagenzglase außerhalb des Organismus aufeinander einwirken, während bei der französischen Bestimmung diese Einwirkung im lebenden Organismus vor sich geht, außerdem ist man bei der französischen Methode nicht ausschließlich an Thiere mit 250·0

bis 300·0 Körpergewicht gebunden, sondern zieht deren Schwere jedesmal in Berücksichtigung.

Als Beispiel dieser französischen Werthbestimmung diene die folgende Versuchsreihe (nach Janowski):

Meerschweinchen			Cbcm.		
I	420·0	schwer, erhält	17	Serum	$1:1000 = {}^1/_{25000}$
II	400·0	»	8	»	$1:1000 = {}^1/_{50000}$
III	480·0	»	6	»	$1:1000 = {}^1/_{80000}$
IV	500·0	»	5	»	$1:1000 = {}^1/_{100000}$

seines Gewichtes.

24 Stunden nach der Injection der obigen Serummengen injicirt man den 4 Meerschweinchen je eine sicher tödtliche Dosis einer 24 Stunden alten Diphtheriebouilloncultur (1 Cbcm.).

Meerschweinchen I und II bleiben ganz gesund, bei Meerschweinchen III entsteht an der Injectionsstelle eine knötchengroße Anschwellung und ist das Thier drei Tage lang krank, Meerschweinchen IV bekommt am dritten Tage nach der Injection eine große Geschwulst und stirbt nach zwölf Tagen. Die Immunisirungsstärke des untersuchten Serums ist demnach = 50.000. Nach Spronck verhält sich der Behring'sche Immunisirungswerth zum Roux'schen wie 500 : 1, man erfährt daher aus der nach der französischen Methode gefundenen Zahl die Behring-Ehrlich'sche Einheitenzahl, indem man die erstere durch 500 dividirt. Ein Serum der Stärke 50.000 nach Roux ist sonach gleichwerthig dem Serum mit 100 Immunisirungseinheiten nach Behring-Ehrlich.

Immunisirung gegen Diphtherie nach Brieger, Kitasato und Wassermann.

Die drei Autoren ließen (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., Bd. XII, 1892) die Diphtheriebacillen auf Thymusbouillon wachsen und erhitzten solche Culturen oder Mischungen ihres Thymusauszuges mit vollvirulenten Diphtheriebacillen 15 Minuten hindurch auf 65—70°, worauf sie Meerschweinchen

systematisch immunisirten. Nach dieser Methode, bei welcher mit wenig giftigen Culturen gearbeitet wurde, ließ sich der Grad der Immunität bei Thieren nicht sehr hoch steigern.

Diphtherieantitoxin Schering-Aronson.

Aronson (Berliner klinische Wochenschrift, 1893; Berliner Klinik, 1894) konnte Hunde durch Behandlung mit steigenden Dosen eines nicht abgeschwächten Diphtherietoxins und mit nicht abgeschwächten Diphtheriebouillonculturen auf einen bemerkenswerthen Grad von Immunität bringen. Er gab ferner noch die folgenden Immunisirungsmethoden an: 1. Verwendung von mit Formaldehyddämpfen abgeschwächten Culturen; 2. Injection steigender Mengen von älteren Bouillonculturen, welche eine Stunde auf 70°, dann von solchen, welche ebensolange auf 61—62° erwärmt worden waren. Durch Benützung sehr virulenter Diphtheriebacillen, sowie durch Darstellung eines wirksamen Diphtheriegiftes mittelst der von diesem Autor gefundenen Methode der Oberflächencultur konnte Aronson die Immunisirung auf einen hohen Grad bringen. Es gelang ihm jedoch nicht, mit Hilfe der bekannten, in der physiologischen Chemie gebräuchlichen Eiweißfällungsmittel, wie Alkohol, Ammonium-, beziehungsweise Magnesiumsulfat, beim Blutserum eine mehr als zehnfache Concentration der Antitoxinlösung zu erhalten, deshalb versuchte er das frisch gefällte Thonerdehydrat, von welchem bekannt ist, daß es bakterienhaltige Flüssigkeiten steril macht, wenn dieselben durch eine nicht zu dünne Schicht dieser Substanz filtrirt werden. Im Gegensatze zu einer mittelst Filtration durch eine Chamberland-Kerze keimfrei gemachten Antitoxinlösung zeigte es sich jedoch, daß das colloidale Thonerdehydrat die toxischen Bakterienproducte vollständig zurückhalte. Aronson erzeugt deshalb das Thonerdehydrat in dem Diphtherieserum selbst, aus welchem er das Antitoxin darstellen will, indem er äquivalente Mengen von Aluminiumsulfatlösung und von Ammoniakflüssigkeit zufügt. Es ist dann in dem derart ausgefällten Thonerdehydrat fast

die ganze Menge des Antitoxins enthalten und man kann durch Filtration eine große Menge des unwirksamen Eiweißes, welches in der Flüssigkeit gelöst bleibt, vom Antitoxin trennen. In ähnlicher Weise können zu einer solchen Ausscheidung des Antitoxins das aus Kaliumferrocyanid und Zinksulfat entstehende Ferrozinkcyanid oder das durch Fällung von Eisenoxydsalzen mit Alkali sich bildende Eisenhydroxyd benützt werden. Um aus diesen unorganischen, antitoxinhaltigen Niederschlägen, welche als solche nicht verwendbar sind, die wirksame Substanz zu gewinnen, behandelt man die mit schwach alkalischen Lösungen von Soda, Ammoniak gemischten Niederschläge längere Zeit im Schüttelapparate. Hierauf wird filtrirt und das Filtrat mit Alkohol oder Ammoniumsulfat gefällt oder aber, was Aronson vorzieht, im Vacuum bei 45° zur Trockene gebracht. Wenn das als Ausgangsmaterial verwendete Immunserum frei von Blutfarbstoff war, stellt die so gewonnene Substanz eine weiße Masse dar, welche alle Reactionen der Eiweißkörper liefert, 3—5 Procent Asche enthält und eine etwa hundertfach stärkere Wirksamkeit zeigt als das benützte Serum. Die Lösung dieses Diphtherieantitoxins wird von der Chemischen Fabrik auf Actien (vorm. E. Schering), Berlin, derzeit in zwei Stärken, zu 100 und 200 Antitoxineinheiten im Cubikcentimeter in den Handel gebracht. Schering-Aronson's Diphtherieantitoxinlösung ist eine wasserhelle, klare Flüssigkeit, welche 1, höchstens $1^1/_2$ Procent Eiweiß enthält. Sie ist mit 0·50 Procent Phenol (früher mit Trikresol, Formaldehyd) versetzt, welcher Zusatz wegen des geringen Gehaltes der Lösung an leicht zersetzlichen, organischen Körpern, zur unbegrenzten Conservirung genügt.

Die Bestimmung des Immunisirungswerthes einer Schering-Aronson'schen Diphtherieantitoxinlösung wird nach der Methode Behring-Ehrlich in folgender Weise durchgeführt: Als Prüfungsobjecte wählt man Meerschweinchen im Gewichte von 300—400·0. Die benützte Menge des Diphtheriegiftes ist eine derartige, daß die Controlthiere

von gleichem Gewichte in 40—46 Stunden, Thiere von 500·0 in 48—52 Stunden, und ganz große Meerschweinchen (650—700·0 schwer) in etwa 60 Stunden sterben. Eine Lösung von Diphtheriegift wird am einfachsten durch Filtration sterilisirter, alter Diphtheriebouilloncultureu erhalten und durch Zusatz von 0·30 Procent Trikresol conservirt. Die in obigem Sinne gekennzeichnete Dosis des Diphtheriegiftes wird mit bestimmten Mengen der zu prüfenden Antitoxinlösung gemischt und diese Mischungen werden Meerschweinchen injicirt. Danach constatirt man, welche kleinste Menge der dem angewandten Giftquantum zugesetzten Antitoxinlösungen nicht allein lebensrettend zu wirken, sondern auch jede locale Infiltration zu verhüten im Stande ist. Für die von der Chemischen Fabrik auf Actien (vorm. E. Schering) in den Handel gebrachten Diphtherieantitoxinlösungen wird der Gehalt derart garantirt, daß 0·001 Cbcm., beziehungsweise 0·0005 Cbcm. zur Paralysirung der oben genau charakterisirten Diphtheriegiftmenge bei genanntem Prüfungsmodus genügen; dieser Gehalt an Antitoxin entspricht dem 100fachen, respective 200fachen des Behring'schen Normalserums.

Immunisirung gegen Diphtherie nach Parodlorsky und Maksutoff.

Parodlorsky und Maksutoff (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., 1896, Bd. XXI, S. 485) haben ein Verfahren angegeben, nach welchem man Pferde binnen 40—50 Tagen auf einen sehr hohen Immunitätsgrad bringen kann, so daß ihr Serum eine Stärke von 200 und mehr Immunitätseinheiten auf jeden Cubikcentimeter zeigt. Sie injiciren vorerst den Pferden eine gewisse Menge antitoxischen Serums. Nach dieser Vorbehandlung werden den Thieren alle zwei oder drei Tage abwechselnd unter die Haut oder in die Venen allmählich ansteigende große Dosen von Diphtherietoxin eingespritzt. Sollte sich einmal der Fall hierbei ereignen, daß ein Pferd Intoxicationserscheinungen nach einer größeren Giftdosis zeigt, so genügt es, die Im-

munisirung zu unterbrechen und eine bestimmte Serummenge einzuspritzen. Auf diesem Wege gelangt man in relativ sehr kurzer Zeit dazu, sehr große Dosen des Giftes (bis zu 1200 Cbcm.) einzuspritzen, welche von den Thieren ohne Schaden vertragen werden. Das später gewonnene Serum zeigte eine große Wirksamkeit.

Diphtherieheilserum in fester Form.

Durch Austrocknen im Vacuum über Schwefelsäure eines Diphtherieheilserums, welches keine antiseptischen oder sonstigen Zusätze erhalten hat, gewinnt man ein festes Präparat, welches gelbe, durchsichtige Blättchen oder ein gelblichweißes Pulver bildet. Dasselbe soll mindestens 5000 Immunitätseinheiten auf je 1·0 enthalten. Mit der zehnfachen sterilisirten Wassermenge liefert es eine Lösung, die in Farbe und Aussehen dem flüssigen Diphtherieserum gleicht. In zugeschmolzenen Glasphiolen aufbewahrt, ist das feste Präparat unbegrenzt haltbar, weshalb diese Form des Mittels sich zur Versendung in heiße Gegenden am besten eignet.

Application der Diphtherieheilsera.

Nach H. Kossel: Am besten nimmt man die Injection über den unteren Seitenpartien des Thorax, unterhalb der Axilla oder über den Brustmuskeln vor. Die Haut läßt sich dort leicht verschieben und abheben und zeigt das Unterhautzellgewebe die Eignung, selbst größere Flüssigkeitsmengen (20—30 Cbcm.) leicht aufzunehmen und zu resorbiren. Kindern mit Athemnoth wird die Injection in den Oberschenkel gemacht. Nach Heubner's Vorschlag wird die Injectionsstelle nicht massirt. Die Einspritzung wird mittelst der Koch'schen 10 Cbcm.-Spritze ausgeführt. Canüle und Spritze werden zuerst durch Ausspülung mit Alcohol absolutus und durch nachherige, sorgfältige Entfernung des Alkohols durch 0·50procentige Phenollösung gereinigt. Hierauf saugt man den Inhalt eines Serumfläschchens auf, indem die Oeffnung des zusammengedrückten Gummiballons durch Auflegen des Fingers verschlossen und der Ballon sich langsam aus-

dehnen gelassen wird. Nach Eintritt des Serums in das Glasrohr schließt man den Hahn ab und sticht die Canüle an einer Hautstelle ein, die vorher durch Abreiben mit Alkohol gereinigt wurde. Nach dem Oeffnen des Hahnes treibt man durch leichtes Comprimiren des Ballons unter Auflegen eines Fingers auf seine Oeffnung langsam das Serum aus der Spritze, während die Hautfalte durch zwei Finger der linken Hand leicht gehoben wird. Nach dem Herausziehen der Canüle verschließt man die Einstichstelle durch Watte und Jodoformcollodium, da sonst leicht ein Theil des Serums aus der bei weiter Canüle etwas großen Stichöffnung fließen könnte. Bei Wiederholung der Injection muß man natürlich eine von der früheren entfernte Hautstelle wählen.

Nach Heubner: Jede 10 Cbcm. fassende, aseptische Spritze ist zu den Injectionen mit Serum brauchbar, die Koch'sche wird jedoch vorgezogen. Der Glaskörper sowie die Metallcanüle werden vor dem Gebrauche durch Auskochen in 1procentiger Sodalösung desinficirt. Zum Einstich unter die Haut werden die Gegenden unter den Clavikeln oder unter den Rippen, die Weichengegenden oder die Innenfläche der Oberschenkel gewählt. Der Arzt sterilisirt seine Hände und reinigt die Applicationsstelle durch Waschen mit Seife, sowie durch Behandlung mit Aether. Die Spritze mit der Canüle wird nun noch mit Alkohol und Aether gereinigt und sodann wird durch langsames Ausdehnenlassen des comprimirten Gummiballons das Serum direct aus dem Fläschchen oder aus einem völlig reinen Gefäß, in welches das Serum ausgegossen war, in die Spritze gezogen. Man steckt dann die Canüle auf, drückt ein wenig Serum zur Füllung dieser letzteren vor und schließt den Hahn. Die linke Hand hebt nun die betreffende Hautfalte in die Höhe und die rechte stößt die Canüle ungefähr 2—3 Cm. weit in das Unterhautzellgewebe ein, ohne jedoch die gegenüberliegende Haut anzustechen. Nun wird nach dem Oeffnen des Hahnes der Gummiballon langsam zusammengedrückt, wodurch die Flüssigkeit in das Unterhautzellgewebe einströmt.

Nach stattgehabter Einspritzung verschließt man die Stichwunde mit einem reinen Kautschukpflaster. Heubner räth, nicht zu massiren, da die Resorption des Serums ohnedies schnell vor sich geht und die Schmerzhaftigkeit der Injectionsstelle gering und von kurzer Dauer ist, wenn die Massage unterlassen wird.

Landouzy (Les sérothérapies. S. 201) läßt das Serum in die Leistengegend oder in den Unterleib einspritzen. Als Heildosis für den Beginn der Behandlung bei nicht schweren Fällen rechnet man 600 Immunitätseinheiten, als Heildosis bei schwereren Fällen 1000, in sehr schweren Fällen 1800—2400 Immunitätseinheiten. Zur Immunisirung genügen 200 Immunitätseinheiten, welche einen drei bis vier Wochen andauernden Schutz gewähren.

Einwirkung des Diphtherieheilserums auf den Krankheitsverlauf.

Die Wirkung des Serums auf den localen Krankheitsproceß äußert sich in der beschleunigten Ablösung der Membranen und in dem baldigen Aufhören ihrer Weiterbildung. Meist binnen zwei Tagen ist ihr Wachsthum zum Stillstand gebracht und es beginnen dann die Membranen, die sich scharf von der gerötheten Schleimhaut abheben, am Rande sich aufzurollen und endlich sich abzustoßen, welcher Proceß unter der Voraussetzung, daß die injicirte Serumdosis genügte, in vier bis fünf Tagen vollendet sein kann. Gleichzeitig damit kann man oft ein rapides Abschwellen der cervicalen Lymphdrüsen beobachten und geht die Schwellung der in der Submaxillargegend gelegenen Drüsen auf rechtzeitigen Serumgebrauch sehr rasch zurück, während in später zur Behandlung kommenden Fällen eine nur langsame Zurückbildung oder auch Vereiterung statthaben kann. Im Eiter wurden von Kossel stets Streptococcen in Menge und bei jauchigen Abscessen anaërobe Bakterien, jedoch nie Diphtheriebacillen vorgefunden. In weiter vorgeschrittenen Krankheitsstadien, z. B. wenn der Kehlkopf bereits ergriffen ist, bietet die Application des Serums oft die

Möglichkeit, die Tracheotomie zu vermeiden. Meist treten bei solchen Larynxerkrankungen 24—48 Stunden nach der Injection, genau in derselben Zeit, in der bei Rachendiphtherie die Membranen sich abzulösen beginnen, starke Athembeschwerden auf, welche in der Mehrzahl der Fälle durch Salzwasserinhalation wirksam bekämpft werden können, während manchmal durch das Stärkerwerden der Stenose dennoch die Tracheotomie nothwendig wird. Ein Herabsteigen des diphtherischen Processes an der Canüle vorbei beobachtete Kossel nach der Serumbehandlung nie.

In frischen Fällen reiner, nicht durch andere Bakterien complicirter Diphtherie kann man einen oder zwei Tage nach der Injection einen kritischen Temperaturabfall beobachten. Es beginnt, ohne daß Collaps zu befürchten wäre, zuweilen unter Ausbruch reichlichen Schweißes, wenige Stunden nach der Injection die Körpertemperatur zu sinken, während gleichzeitig die Häufigkeit der Pulsschläge abnimmt. Nachdem Kossel dieses kritische Absinken der erhöhten Körperwärme bei frischen Diphtheriefällen des ersten oder zweiten Krankheitstages mit großer Regelmäßigkeit beobachten konnte, bildet dessen Ausbleiben für diesen Autor ein Zeichen, daß irgend welche Complicationen (einfache Obstipation, Lymphadenitis der Halsdrüsen, beginnende Otitis media ꝛc.) zu vermuthen seien. Diese Erfahrungen Kossel's konnten von anderer Seite nicht bestätigt werden. Baginsky erwähnt (Die Serumtherapie der Diphtherie ꝛc., Berlin 1895), daß ein spontaner Temperaturabfall bei gar nicht oder nur mit unzureichenden Mitteln behandelten Diphtheriekranken häufig beobachtet werden konnte und hält es deshalb für schwierig, zu entscheiden, ob die Fieberabnahme auf Rechnung des Serums zu setzen sei oder nicht.

Bei fast allen Kranken bessert sich das Allgemeinbefinden durch die Serumbehandlung augenscheinlich, es kehren bald die frische Gesichtsfarbe, der gute Appetit wieder. Besteht Albuminurie, so wird dieselbe geringer und verschwindet endlich ganz. Von den meisten Autoren wird befürwortet, besonders in den durch Mischinfectionen complicirten septi-

schen Diphtheriefällen die bisher übliche, örtlich desinficirende Behandlung nicht zu unterlassen. So betrachtet Blaschko das Diphtherieheilserum nur als Adjuvans und will weder von den bewährten innerlichen Mitteln, wie Hydrargyrum cyanatum, noch von Inhalationen, Eisumschlägen 2c. absehen. Da, wo Pinselungen möglich sind, sollen auch solche mit Carbol oder Liquor ferri ausgeführt werden, ebenso kann man das Löffler'sche Toluol oder Menthol benützen. Landouzy (l. c., S. 202) räth gleichfalls, die Localbehandlung nicht zu unterlassen. Doch verwirft er Pinselungen mit Carbolsäure, Sublimatwasser, mit einem Gemisch gleicher Theile Kampher und Menthol, mit fünfprocentiger Salicylsäurelösung in Glycerin, weil dadurch Läsionen der Schleimhaut hervorgebracht werden und die Diphtheriekeime tiefer ins Innere eindringen können. Dagegen wendet er dreimal im Tage Ausspülungen des Rachenraumes mit Borsäurelösung, mit verdünnter Labarraque'scher Lauge (50 : 1000) an.

Was den Einfluß des Serums auf den Gesammtorganismus betrifft, so wirkt das Präparat auf die Körperzellen, speciell auf die Leukocyten ein, so daß durch deren gesteigerte Activität der locale Proceß zum Stillstand gebracht wird und die Zellen sowohl gegen die Bakterien wie gegen die von diesen ausgeschiedenen Producte unempfindlich erscheinen. Die Bakterien selbst bleiben vom Serum unbeeinflußt und können da und dort weiterwuchern. Das Serum wirkt demnach antitoxisch, nicht baktericid. Da die im Munde von Diphtherie-Reconvalescenten oft vorkommenden Diphtheriebacillen noch mehrere Wochen nach überstandener Krankheit in infectionstüchtigem Zustande sich befinden, ist es angezeigt, in der Reconvalescenz nach Diphtherie kräftig desinficirende Mundwässer gebrauchen zu lassen.

Unschädlichkeit und Nebenwirkungen des Diphtherieheilserums.

Nach den bei einer ausnehmend großen Anzahl von Injectionen gemachten Beobachtungen ist bisher kein einziger

Fall vorgekommen, bei welchem mit Bestimmtheit nachgewiesen worden wäre, daß das Serum den Tod bewirkt oder irgend einen schwereren Schaden für den Kranken verursacht habe. Es ist daher berechtigt, wenn man die Behauptung ausspricht, daß das Diphtherieheilserum vollkommen unschädlich sei. Es giebt allerdings immer noch Zweifler, welche diese Anschauung nicht theilen, nachdem sie Fälle anführen, bei welchen der Tod lediglich durch das Serum herbeigeführt worden sein soll (Langerhans, Variot, Guinon und Rouffelange, Alföldi 2c.). Doch können alle diese Fälle durchaus nicht als beweiskräftig gelten.

In den ersten Stunden nach Injection des Serums stellt sich manchmal eine erhöhte Temperatur ein, die aber nicht auf das Serum zurückzuführen ist, dieses wirkt im Gegentheil in hohem Grade fieberwidrig. Häufig wurden nach wenigen Tagen oder bis nach 14 Tagen an den Injectionsstellen Hautausschläge beobachtet, welche Aehnlichkeit mit Urticaria, Erysipel, Masern, Scharlach, Pemphigus hatten (Kossel, Küstermann 2c.). Diese unbedeutenden Nebenerscheinungen sind gleichfalls nicht auf Rechnung des Antitoxins des Serums zu setzen, sondern sind durch das thierische Blutserum als solches bedingt. Es rufen nämlich einfache sterile Normalsera von Hunden, Ziegen gleichfalls derartige Exantheme 2c. hervor. Ein weiterer Beweis, daß das Serum an und für sich es ist, welches diese Erscheinungen erzeugt, ist der, daß mit Erhöhung der Concentration des Antitoxins im Serum nicht auch eine Steigerung dieser Nebenwirkungen verursacht wird. Weiter wurden nach Einverleibung des Serums Gelenkschwellungen, Muskelschmerzen, Neuralgien 2c. beobachtet, welche jedoch gewöhnlich vorübergehender Natur waren. Auf die Nieren scheint das Diphtherieserum nicht einzuwirken. Das Vorkommen von vorübergehender Albuminurie, Peptonurie scheint in diesem Falle kein pathologischer, sondern ein physiologischer Vorgang zu sein, der wahrscheinlich eine Folge der Einverleibung des Blutserums ist, gleichviel, ob es Antitoxin enthält oder nicht. Dieudonné

(Schutzimpfung und Serumtherapie, Leipzig, S. 78) konnte wenigstens nach Injection von 5 Cbcm. eines mit 0·50 Procent Carbolsäure versetzten normalen Pferdeserums bei einem Kaninchen von 1200·0 ebenfalls Spuren von Pepton nachweisen.

Erfolge des Diphtherieheilserums.

a) Als Heilmittel.

Die seit dem Beginne der Serumbehandlung veröffentlichten Statistiken lassen deutlich eine bedeutende Abnahme der Mortalität erkennen. Im Jahre 1892 konnte Henoch bei den ersten Versuchen mit noch schwachem Heilserum nur wenig befriedigende Erfolge verzeichnen. Die 1894 veröffentlichten Berichte von Canon, Schubert gaben schon eine Sterblichkeit von 20 und 18 Procent an, während dieselbe früher über 50 Procent betragen hatte. Die Statistik von Ehrlich, Wassermann und Kossel umfaßt 233 Kinder mit 23 Procent Mortalität, die von Katz und Aronson 255 Kinder mit 12·1 Procent Mortalität. Während früher an den Spitälern in Paris Enfants malades und Trousseau bei Diphtherie eine Sterblichkeit von 51, beziehungsweise 60 Procent herrschte, ist diese seit dem Serumgebrauch laut einer von Roux, Martin und Chaillou veröffentlichten Statistik auf 26 Procent herabgegangen (Annal. de l'Inst. Pasteur, 1893, September). Die Verminderung der Sterbefälle betraf nicht nur die einfachen Anginen, sondern auch tracheotomirte Fälle, da für die gleiche Zeit (Februar bis Juli 1894) im Hôpital des Enfants malades von den Operirten, welche mit dem Serum behandelt worden waren, nur 49 Procent starben, während im Hôpital Trousseau unter den Tracheotomirten, welche dort keine Seruminjectionen erhielten, 86 Procent starben. In den Berichten von Lebreton und Magdeleine (Soc. médic. des hôpit. 1895, 1. Februar) und von Sevestre und Meslay (ibid. 1895, 1. März) erscheint die Mortalität auf 12 und 10 Procent herab-

gesetzt. Bei Ausscheidung der Kinder, welche in den ersten 24 Stunden nach Einbringung starben, erniedrigen sich diese Zahlen auf 9·2 und 6·66 Procent. Monti (Wien) verzeichnete unter 237 mit Serum behandelten Kindern 54 Todesfälle, also eine Mortalität von 22·8 Procent. Er stellte die bis Februar 1895 bekannt gewordenen mit Serum behandelten Fälle zusammen, im Ganzen 3888, unter welchen die Sterblichkeit 18·4 Procent betrug. Die höchsten Ziffern zeigen England mit 23·3, Wien mit 22·8 und Berlin mit 17·4 Procent. Heubner's Zusammenstellungen aus den größeren Krankenhäusern ergaben Mortalitäten von 20·6 und 21 Procent. Die von Eulenburg im Winter 1894/95 zusammengestellten 10.312 Fälle (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1895, Nr. 32) betrafen 5833 mit Serum, 4479 nach anderen Verfahren Behandelte. Da in diesem Winter die Epidemie einen ausnahmsweise milden Charakter zeigte, starben von den ersteren nur 9·6, von den letzteren 14·7 Procent. Von den am ersten oder zweiten Krankheitstage mit Serum behandelten Kindern starben nur 4·2 Procent, während von den am dritten Tage oder später behandelten 16·8 Procent mit Tod abgingen. Auch aus den meisten anderen Statistiken kann man die Thatsache entnehmen, daß das Serum umso sicherer, schneller und kräftiger wirke, je frühzeitiger es zur Anwendung kommt. Die englischen Berichte von Raw, Dixey verzeichnen eine Abnahme der Sterblichkeit von 47·4, 62·8 und 51·4 Procent auf 12·5 und 39·5 Procent. In der Stadt New-York betrug nach Biggs in den ersten drei Monaten des Jahres 1895 die Sterblichkeit nach dem Serumgebrauch 10·4, im Willard Parker-Hospital 24 Procent. Nach dem Berichte Revillod's (Genf) ist die Diphtheriesterblichkeit von 37 Procent in den Jahren 1889 bis 1894 auf 5 Procent im Winter 1895/96 herabgegangen. In Madrid starben, nach einer Mittheilung Julio Robert's auf dem medicinischen Congreß zu Bordeaux, August 1895, in den früheren Jahren 80—86 Procent der an Diphtherie Erkrankten, während seit der Serumbehandlung nur 13 Procent derselben starben. Der Bericht Mya's (Florenz-Rom

1895) constatirte eine Sterblichkeit von 19·64 Procent. Von neueren Statistiken besagt die Mittheilung Broeckaert's an die Société belge d'oto-rhino-laryngologie (La Bélgique médic. 26. Juli 1900), daß vor Anwendung des Serums in Belgien 37 Menschen von je 100.000 an Diphtherie starben, während seit Anwendung des Serums die Ziffer auf 19 zu 100.000 Einwohnern herabgesunken ist. Die Sterblichkeit bei Diphtheriekranken ohne Unterschied beträgt 16 Procent, früher betrug die Mortalität bei Croup 67, zur Zeit erhebt sie sich nicht über 23 Procent. Von den Tracheotomirten starben früher 73, heute nicht mehr als 42 Procent. Die Tabellen von dem Metropolitan Asylums Board (London) geben an, daß im Jahre 1895 die Anzahl der mit Antitoxin behandelten Diphtheriefälle 61·8 Procent von den gesammten Diphtherieerkrankungen betrug, unter welchen 22·5 Procent Todesfälle vorkamen. Im Jahre 1898 wurden dagegen schon 81·4 Procent aller Diphtheriefälle mit Serum behandelt und die Sterblichkeit war auf 15·5 Procent herabgegangen. In den Großstädten und Universitätsstädten des Königreiches Preußen sind 1891 bis 1893 10.090 Kinder im Alter bis zu zehn Jahren an Diphtherie gestorben, in den Jahren 1895 bis 1897 nach Einführung der Serumbehandlung war die Zahl, trotz der bedeutenden Zunahme der Bevölkerung, auf 4694, also weniger als die Hälfte gesunken.

b) Als Schutzmittel.

In der Kinderklinik von Heubner zu Berlin werden alle Kinder unmittelbar nach der Aufnahme mit einer Dosis des Behring'schen Diphtherieheilserums in der Höhe von 200 Immunitätseinheiten geimpft und wird diese Impfung alle drei Wochen wiederholt. Durch diese Maßregel konnte jede weitere Ansteckung verhütet werden. (Als diese prophylaktischen Injectionen zur Probe kurze Zeit ausgesetzt wurden, erfolgten sogleich einige Neuerkrankungen in der Anstalt). Die gleiche Praxis wird an vielen deutschen (Baginsky, Hager ꝛc.), österreichischen (Widerhofer,

Monti ꝛc.), französischen (Chantemesse, Landouzy) ꝛc. Spitälern mit ebenso gutem Erfolge seit Jahren ausgeübt.

Die Frage, wie lange die durch das Serum hervorgebrachte Immunität andauere und welche Dosis die empfehlenswertheste sei, ist zur Zeit noch nicht mit Genauigkeit zu beantworten. Behring hatte anfänglich die Dosis von 60 Immunitätseinheiten zu Immunisirungszwecken für ausreichend erachtet, später stellte sich jedoch ihre Unzulänglichkeit heraus, worauf sie auf 150—200 Immunitätseinheiten erhöht wurde. Diese Menge verleiht auf etwa 3—4 Wochen Schutz gegen Diphtherie. Nach den Untersuchungen Knorr's nimmt das Blut von der Einspritzungsstelle her die ganze Antitoxinmenge in sich auf, und zwar sind es nicht korpuskuläre Elemente des Blutes, sondern ist es das Serum, welches die Antikörper löst. Nach einigen Tagen beginnt die im Blutserum angehäufte Antitoxinquantität allmählich abzunehmen, nach etwa 8 Tagen ist sie auf den 10. Theil zurückgegangen und im Verlaufe von drei, höchstens vier Wochen ist die vollständige Ausscheidung aus dem Körper vollzogen. Diese Laboratoriumsversuche wurden in allen ihren Theilen durch die Untersuchungen, welche Heubner an diphtheriekranken Kindern anstellte, nahezu vollständig bestätigt.

Man dachte, durch größere Antitoxinmengen einen längeren Schutz herbeiführen zu können, doch gelang es nicht, einen länger als sechs bis acht Wochen andauernden zu erzielen. Es wurde nachgewiesen, daß umsomehr Antitoxin ausgeschieden werde, je concentrirter dasselbe im Blute vorhanden sei. Als Ausscheidungswege wurden bisher bei milchgebenden Thieren die Milch, für das Tetanusantitoxin der Urin erkannt (Behring).

Anwendung des Diphtherieheilserums bei Mischinfectionen, Ozaena, Vulvitis gangraenosa etc.

Nach in vitro wie in vivo vorgenommenen Untersuchungen Hilbert's (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh.,

XXIX.) tritt in Mischculturen von Diphtheriebacillen mit Streptococcen die Alkalescenz und Toxinentwickelung früher auf und erreicht höhere Grade, als in Reinculturen der Diphtheriebacillen. Aus dem Umstande, daß die Virulenz der letzteren durch Association mit Streptococcen gesteigert werde, zieht Verfasser den Schluß, daß man in solchen Fällen der Mischinfection mit großen, möglichst frühzeitig zu injicirenden Dosen des Serums vorzugehen habe. Landouzy dagegen befürwortet, daß man, wenn der bakteriologische Befund neben Löffler'schen Bacillen auch Streptococcen nachgewiesen hat, sofort Antistreptococcenserum neben dem Diphtherieserum anwenden soll. Nach Barbier und Ullmann (La diphthérie, Paris 1899) ist das Diphtherieheilserum den Streptococcen gegenüber machtlos, und man muß zur Bekämpfung derselben eine antiseptische Localbehandlung einleiten. Nach anderen Klinikern ꝛc. ist die Gegenwart von Streptococcen bei Diphtherie als harmloses Vorkommniß anzusehen, von manchen Seiten wird sogar behauptet, daß es kein besseres Mittel gebe, die Diphtheriebacillen zu beseitigen und unschädlich zu machen, als eine ausgiebige Streptococceninvasion. Jedenfalls scheint auch bei diesen so widerspruchsvoll erscheinenden Verhältnissen die mehr oder minder hohe Disposition des einen und des anderen Individuums eine wesentliche Rolle zu spielen. Bernheim z. B. hat gefunden (Ueber die Pathogenese und Serumtherapie der schweren Rachendiphtherie, Leipzig und Wien 1898), daß auch leichtverlaufende Diphtheriefälle vorkommen können, bei welchen Streptococceninfection, sogar eine solche des Blutes, sich nachweisen ließ. Die Thierexperimente zeigten diesem Autor, daß Mischgifte von Streptococcen und Löffler'schen Bacillen weniger giftig waren als der reine Diphtheriebacillus. Man könne daher nicht annehmen, daß durch das Hinzutreten der Streptococcen der Grad der Infection ein schwererer geworden sein müsse.

Belfanti und della Vedova (La semaine médic. 1896, 8. April, S. 144) hatten bei Ozaena einen dem Löffler'schen Bacillus anscheinend sehr nahestehenden

Mikroorganismus gefunden, der sich nur durch seine schwächere Virulenz von diesem unterschied, und versuchten sie deshalb, bei solchen Kranken das Diphtherieserum anzuwenden. Sie erzielten unter 32 so behandelten Fällen 16 complete Heilungen, sieben Fälle sind auf dem Wege zur Genesung, fünf wurden schnell gebessert, bei vier war die Wirkung des Serums eine langsame. Bozzolo und Gradenigo (Turin) gelangten zu ähnlichen günstigen Resultaten.

Freymuth und Petruschky (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1898, Nr. 15) behandelten einen Fall von Vulvitis gangraenosa (Noma genitalium) mit Heilserum erfolgreich. Noma kann unter Umständen durch Diphtheriebacillen hervorgerufen sein und wird dann durch die causale Diphtheriebehandlung mittelst Serum geheilt.

Melloni (Rom) berichtete über die Heilung eines Falles von Nosokomialgangrän durch Diphtherieserum. Bei dem Patienten mit einer Strictur der Urethra wurde ein großer Harnabsceß am Perineum eröffnet und es bedeckte sich die Incisionswunde alsbald mit weißlichgrauen Pseudomembranen, in welchen durch bakteriologische Untersuchung die Anwesenheit von Streptococcen und Staphylococcen in großer Zahl, jedoch nicht die der Löffler'schen Bacillen nachgewiesen wurde. Da der gangränöse Proceß trotz Cauterisation und Ausspülung mit 2 pro Mille Sublimatlösung, trotz Abkratzung rapide Fortschritte machte, wurde ein Versuch mit Behring'schem Serum gemacht. Am ersten und zweiten Tage wurden je 10 Cbcm. in die Bauchgegend injicirt, wodurch die Temperatur von 40° auf 37° sank und am Rande der gangränösen Fläche eine Demarcationslinie sich auszubilden begann. Nachdem man die in kurzer Zeit darauf erweichten Pseudomembranen mit einer Pincette entfernt hatte, erfolgte rasche Vernarbung.

Monti (Pavia) wandte das Diphtherieserum subcutan bei gefährlichen Entzündungen und Vereiterungen des Unterhautzellgewebes an. 31 sehr schwere Fälle wurden geheilt, während früher 48—50 Procent der Kranken erlagen. Die

Ursache der Wirksamkeit des Serums scheint nach dem Autor in dessen anregendem Einflusse auf die Zellen zu beruhen. Lotti und Cerioli wandten das Diphtherieserum innerlich mit Erfolg bei Keuchhusten an. Es rief in allen Fällen, auch in solchen, in welchen alle bisher üblichen Mittel versagt hatten, eine auffallend schnelle Besserung hervor. Ebensolche Erfolge erhielt auch Gilbert (Revue médic. de la Suisse romande, 1899, Nr. 6).

Cagnoni (Gazz. degli osped., 1899, S. 840) spritzte in drei sehr schweren Diphtheriefällen das Diphtherieserum intravenös ein. Die Wirkung war in allen drei Fällen eine überraschend günstige. Nur bei einem Patienten trat eine stärkere Albuminurie auf, von welcher man nicht erheben konnte, ob sie früher schon vorhanden gewesen sei oder erst auf die Serumeinspritzung hin entstand. Doch war diese Eiweißausscheidung nicht lange andauernd.

Zum Schlusse sei noch auf die nachfolgenden merkwürdigen Beobachtungen hingewiesen.

Nach Todd und Washbourn (The Lancet, 1898, I, S. 1458) herrschte in einem Londoner Spitale auf dem Scharlachzimmer unter den reconvalescenten Kindern eine endemische Rhinitis ohne Membranbildung, ohne Drüsenschwellung, ohne Fieber, ohne Störung des Allgemeinbefindens, jedoch in allen 51 Fällen ohne Ausnahme mit dem positiven Befund von echten Löffler'schen Bacillen. Keines der Kinder erkrankte trotzdem an Diphtherie, an Croup, bei keinem wurden diphtherische Lähmungen beobachtet. Auch im Scharlachpavillon Sörensen's (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., Bd. XXIX und XXXI) wurde die gleiche Beobachtung gemacht. Stroß (Bern) hat endlich bei vielen Kindern des Berner Kinderspitales, der Ambulanz und der Privatpraxis regelmäßig Diphtherie- und Pseudodiphtheriebacillen gefunden, trotzdem nur ein gewöhnlicher Nasenkatarrh (Schnupfen) bestand.

Versuche zur Darstellung von hochconcentrirtem Diphtherietoxin, zur Reindarstellung der Diphtherietoxine und Antitoxine.

Spronck (Annales de l'Institut Pasteur, 1898, Bd. XII, S. 701 ff.) giebt folgende Vorschrift zur Darstellung eines Culturmediums, auf welchem der Diphtheriebacillus üppig gedeiht und ein concentrirtes Toxin liefert: 1 Kgr. gewöhnlicher Preßhefe, welche jedoch keinen Zusatz von Stärkemehl enthalten darf, wird in 5 Liter Wasser eingerührt, worauf man das Gemenge 20 Minuten hindurch unter fortwährendem Rühren mit einem Spatel kochen läßt. Danach gießt man die Flüssigkeit in mehrere Glasgefäße aus und läßt sie in denselben 24 Stunden zum Absetzen der Hefezellen stehen. Dann wird die über dem Bodensatze befindliche, etwas trübe Flüssigkeit decantirt und schwach angesäuert und werden derselben sodann 5·0 Meersalz sowie 20·0 Pepton Witte (Rostock) zugefügt. Nach dem Neutralisiren mit Soda giebt man noch für jeden Liter 7 Cbcm. einer normalen Sodalösung zu, erhitzt die Flüssigkeit sogleich (filtrirt sie eventuell durch Papier), worauf sie nach dem Eingießen in die Glasgefäße bei 120° sterilisirt wird. Auf diesem Medium wachsen die Diphtheriebacillen bei 35° ungemein rasch und erzeugen eine große Menge Toxin. Am fünften bis sechsten Tage ist die Production am stärksten, so zwar, daß $^1/_{200}$ Cbcm. = 0·005 der Cultur ein Meerschweinchen von 500·0 Gewicht zu tödten im Stande sind. Zur Conservirung der Culturen soll kein höherer Zusatz als von 0·30 Phenol gemacht werden, da bei Zugabe größerer Mengen von Carbolsäure an den Injectionsstellen bei den zu immunisirenden Pferden sterile Abscesse entstehen.

Brieger und Boer (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1896, Nr. 49) ermittelten die Thatsache, daß die Toxine und Antitoxine der Diphtherie (und des Tetanus) aus ihren Lösungen durch Schwermetalle in Form von mehr oder minder löslichen Doppelverbindungen nieder-

geschlagen werden. Zur Fällung eignet sich in vorzüglicher Weise eine 1procentige Chlorzinklösung, welche in doppelter Volummenge der toxinhaltigen Flüssigkeit zugesetzt wird. Die Vereinigung des Toxins mit dem Chlorzink ist eine so feste, daß aus dem Niederschlag schon durch längeres Auswaschen mit Wasser viele fremdartige Beimengungen entfernt werden können. Es ist aber schwierig, das Toxin vom Zinksalz zu trennen, ohne daß dessen Güte und Menge eine Einbuße erleidet. Einleiten von Kohlendioxyd in durch Alkali bewirkte Zinktoxinlösung hatte keinen Erfolg, Schwefelwasserstoff zerstörte schnell das Toxin und obwohl Natriumphosphat die Toxine in Freiheit setzte, so war dieses ebensowenig brauchbar, weil hierbei die Qualität der Toxine arg beeinträchtigt wurde. Nur die Combination von gewissen Ammoniumsalzen bringt die Toxine, welche durch Säuren leicht zerstört werden, in schwachen Alkalien aber unverändert bleiben, quantitativ aus der Zinkdoppelverbindung zur Abscheidung. Den Autoren gelang es, außer dem bisher bekannten Diphtherietoxin noch ein zweites Gift nachzuweisen, welches sich in den Leibern der Diphtheriebacillen befindet und nekrotisirende Eigenschaften besitzt. Zur Reindarstellung des specifischen, leicht löslichen Diphtherietoxins züchteten Brieger und Boer die Diphtheriebacillen zuletzt auf dialysirtem Menschenurin, nachdem man bei Anwendung von Peptonbouillonnährboden und Blutserum auf Hindernisse gestoßen war. Die von den Bakterienleibern befreite Nährflüssigkeit wurde behufs Ausfällung des Toxins mit Zinkchloridlösung vermischt, der gut ausgewaschene Niederschlag mit einer der ursprünglichen Flüssigkeitsmenge entsprechenden 3procentigen, beziehungsweise bei großem Quantum mit einer 6procentigen Ammoniumbicarbonatlösung tüchtig durchgeschüttelt und dann soviel Ammoniumphosphat zugefügt, bis alles in Lösung geht und durch Zinkphosphat eine Trübung entsteht. Sobald letztere sich zu Boden gesetzt hat, filtrirt man durch gehärtete Filter und sättigt das Filtrat mit Ammoniumsulfat. Hierdurch werden dem Toxin die Löslichkeitsbedingungen entzogen. Das abgeschiedene Toxin ist

auf dem Filter kaum sichtbar, es ist optisch inactiv und entbehrt jeder Eiweiß- sowie Peptonreaction. Durch Alkohol, Aceton, Aether, Säuren (selbst durch Kohlensäure) und oxydirende Agentien wird es schnell zerstört. Gegen reducirende Substanzen in schwach alkalischer Lösung jedoch zeigt es große Widerstandsfähigkeit, was in biologischer Hinsicht von Interesse ist. Die Identität des isolirten Toxins mit dem in filtrirten Culturlösungen befindlichen wurde durch den Sectionsbefund nach Anwendung des Toxins erwiesen.

Die Autoren konnten aus den Leibern der Diphtheriebacillen durch mehrstündiges Schütteln mit concentrirter Ammoniumchloridlösung und 18—20stündiges Stehenlassen die letzten Toxinreste vollständig entfernen. Die so behandelten Bacillen wurden getrocknet, dann nochmals mit concentrirter Ammoniumchloridlösung und öfter mit destillirtem Wasser geschüttelt, worauf aus den Flüssigkeiten durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat eine ungiftige Substanz gewonnen wurde, welche gegen Eiweißreagentien ebenfalls indifferent ist. Die nach den vorigen Proceduren zurückbleibenden Bakterienleiber führen, wenn man sie in fein zerriebenem Zustande, in Wasser aufgeschwemmt Warmblütern unter die Haut spritzt, an der Injectionsstelle Nekrotisirung und Eiterung und in kleinen Gaben den Tod herbei. Aus diesem Umstande folgern die beiden Forscher, daß ein nekrotisirendes Gift in den Bakterienleibern vorhanden sei. Die verderbliche Kraft dieser Substanz ist in den gebräuchlichsten Lösungsmitteln fast unzerstörbar, sie wird auch durch kochendes Wasser nicht aufgehoben. Da beim Erhitzen der Leiber mit Natronlauge sich Dämpfe entwickeln, deren Geruch unwillkürlich an Cadaverin und Putrescin erinnerte, wollen Brieger und Boer diese Wahrnehmung weiter verfolgen.

Freund und Sternberg (1899) suchten nach verschiedenen Methoden den Heilkörper aus dem Diphtherieserum zu gewinnen. Sie erhielten die günstigsten Resultate, wenn sie das Serum mit Magnesiumsulfat aussalzten, wobei die Sättigung bei Zimmertemperatur (17—19°) vor-

genommen wird oder wenn sie es mit Ammoniumsulfat bis zur halben Sättigung versetzten. Die erhaltenen Niederschläge konnten dialysirt und im Vacuum eingeengt werden, ohne daß ein Verlust an Antitoxin zu bemerken war. Die schließlich erhaltenen Flüssigkeiten zeigten jedoch Trübung oder starke Opalescenz, so daß deren therapeutische Verwendung unzweckmäßig erschien. Die Verfasser combinirten dann den Fällungs- und Aussalzungsvorgang, indem sie das Serum mit einem Dritttheil seines Volumens einer 5procentigen Alaunlösung versetzten, worauf das Filtrat dialysirt, der hierbei entstandene geringe Niederschlag abfiltrirt und die erhaltene Flüssigkeit zur Hälfte mit Ammoniumsulfat gesättigt wurde. Der so gewonnene Niederschlag wird gelöst und nachdem diese Lösung einer gründlichen Dialyse unterzogen wurde, wird sie im Vacuum eingeengt. Man erhält bei diesem Verfahren von $^1/_2$ Liter Serum etwa 9·0 Trockensubstanz, welche eine leim- oder gelatineähnliche braunrothe Masse bildet, die in Wasser oder in physiologischer Kochsalzlösung vollkommen löslich ist. Vortheilhafter ist es, die Flüssigkeit im Vacuum nicht vollständig zur Trockene zu bringen, sondern sie nur bis zu einer gewissen Consistenz einzuengen, wodurch man ein vollkommen klares Präparat ohne Filtration erhält, das bei Beobachtung der entsprechenden Vorsichtsmaßregeln auch steril ist. Ein Zusatz von 0·50 Procent Carbolsäure ändert zwar den Antitoxingehalt nicht, bewirkt jedoch Opalescenz der Lösung. Die Fällungsmittel der Globuline machen das Diphtherieantitoxin unlöslich. Beim Auflösen von 4·7 Trockensubstanz in 16 Cbcm. Wasser wurde eine sirupähnliche, braunrothe, leicht getrübte Flüssigkeit erhalten, welche in nicht filtrirtem wie in filtrirtem Zustande den gleichen Heilwerth (1100 Antitoxineinheiten) zeigte.

Albumosen gegen Diphtherie.

Groß stellte im Laboratorium Freund Thierversuche bezüglich der antitoxischen Wirkung von Albumosen

an (1896). Werden diese Substanzen in die Blutbahn injicirt, so entfalten sie gerinnungshemmende Eigenschaften. Die Injection einer doppelt letalen Dosis von Diphtherieantitoxin konnte das Leben der Versuchsthiere nicht gefährden, wenn gleichzeitig eine 10procentige Albumosenlösung eingespritzt worden war. Groß ist es gelungen, aus den Albumosen die wirksame Substanz darzustellen.

Erysipelas-Albumose gegen Diphtherie.

Dieses bei Diphtherie angewendete Präparat wird in folgender Weise gewonnen: Steriliſirtes, mit Fibrin versetztes Liebig'sches Fleischextract (0·1procentig) wird mit einer Reincultur von Erysipel-Streptococcen geimpft und dann etwa 10 Tage bei 15° Wärme stehen gelassen. Nach der Filtration wird die Flüssigkeit mit Ammoniumsulfat versetzt, nachdem sie mit Essigsäure sauer gemacht wurde. Der milchige Niederschlag wird abfiltrirt und das Salz durch Dialyse entfernt, was, zur Verhütung von Fäulniß, am besten über fließendem Wasser von 48° geschieht. Nach 24—48 Stunden findet man in einer großen Wassermenge die Albumose in Lösung; diese Flüssigkeit wird über Schwefelsäure abgedampft und der Rückstand in absoluten Alkohol gebracht; die Substanz giebt dann alle Reactionen der Albumosen. Thieren eingespritzt, bewirkt sie ein locales, subcutanes Oedem mit Schlaffheit, Stupor, Koma und Tod, je nach der angewandten Dosis. Gleichzeitig findet man, namentlich bald nach der Injection, erhöhte Körperwärme und den Puls voll und frequent, die Athmung ist beschleunigt. Nach einiger Zeit folgt Verlangsamung des Pulses und Sinken der Temperatur.

Zur Befreiung der oben erhaltenen Flüssigkeit von etwaigen Fermenten mischt man dieselbe mit Kalkwasser und setzt ihr Phosphorsäure zu. Der gelatinöse Niederschlag von Kalkphosphat wird abfiltrirt und man erhält hierbei eine reine, klare Lösung der Albumose.

Bannatyne konnte durch Injection dieser Erysipelas-Albumosenlösung die Entwickelung der Diphtherie hemmen.

Und zwar vermochte er dies sowohl in den Fällen, i welchen die Symptome sich erst zu entwickeln begannen als auch in solchen, wo sie schon ausgesprochen und seh schwere waren. Die Albumose könnte durch Tödtung de Bacillen oder durch Untauglichmachung des Nährboden ihre Wirksamkeit entfalten.

Durch Injection dieser Albumoselösung wird auc Immunität gegen Erysipel bewirkt; wie lange dieselbe an dauere, müssen weitere Beobachtungen lehren.

Künstliches Diphtherieantitoxin.

Krüger hat gezeigt, daß durch Elektrolyse von Culturen auf flüssigem oder festem Nährboden sämmtliche Bakterien bei genügend langer Einwirkung getödtet werden, bei kürzere Einwirkung dagegen eine wesentliche Abschwächung ihrer Giftwirkung erfahren, so daß z. B. Cholerabacillen und Pneumo coccen ähnliche immunisirende Eigenschaften zeigen, wie erhitzt Culturen. Auf derart behandelten Nährböden können neu Impfungen nicht mehr gedeihen, welcher Umstand darauf hin weist, daß durch die Einwirkung des elektrischen Stromes gan charakteristische Veränderungen stattgefunden haben müssen Smirnow (Berliner klinische Wochenschrift, 1895) unterwar das in Bouillon oder in Serum erzeugte Toxin des Diphtherie bacillus der Elektrolyse und zeigte, daß durch den elektri schen Strom eine Umwandlung der Toxine in Antitoxine er folge, welch letztere die Diphtherie-Infection bei kleinen Thiere zu heilen vermögen. Das Verfahren zur Darstellung dieses Körper zerfällt in zwei Abschnitte: Zunächst wird m Kohlenelektroden die Elektrolyse des 0·50 Procent Kochsa haltenden Toxins vorgenommen und darauf die Kohlen elektrode am positiven Pole durch mehrmals zu wechselnd Silberelektroden ersetzt, wobei gleichzeitig etwas Alkali, a besten 20procentige Kalilauge, zugesetzt wird. Bei diese Versuchen machte der Autor die Erfahrung, daß die Hei kraft des zu erlangenden Antitoxins ausschießlich von d Dauer des ersteren Processes, der Chlorirung, abhängt,

daß, wenn 200 Cbcm. Giftbouillon mit 0·50 Procent Kochsalz der Elektrolyse unterworfen werden, nach siebenstündiger Chlorirung bei 45 Milliampère und nachträglicher fünf- bis sechsstündiger Silberbehandlung nach Zusatz von 3 Cbcm. einer 20procentigen Kalilauge man ein Antitoxin erhält, von welchem 0·50—1 Cbcm. durchaus genügen, ein großes Meerschweinchen noch 16—18 Stunden nach der Infection mit 0·10 Cbcm. einer hochvirulenten Diphtheriebouilloncultur zu heilen. Bei einem Hunde wirken 2 bis 5 Cbcm. noch 24 Stunden nach der Infection heilend. Die obigen Dosen sind solche, an welchen Controlthiere in 24 oder in 30—35 Stunden nach der Infection zu Grunde gehen. Bei achtstündiger Chlorirung jedoch und unter sonst gleichen Verhältnissen ist das erhaltene Antitoxin, in derselben Dosis injicirt, zwar noch im Stande, die Anfangsstadien der Krankheit bei Meerschweinchen zu heilen, vermag aber nicht mehr, eine vorgeschrittene Infection wirksam zu behindern. Gegenüber dem Serum von immunisirten Pferden zeigte dieses künstliche Antitoxin den einen Unterschied, daß seine Wirkung von der Dosirung in höchstem Grade abhängig ist, indem jeder Ueberschuß davon schädlich wirkt.

Smirnow zieht aus seiner Arbeit die Folgerung, daß der Proceß seiner Antitoxindarstellung eine Oxydation auf indirectem Wege mit Hilfe einer vorangegangenen Chlorirung sei und analog vielleicht der Darstellung der Alkohole verlaufe, welche aus Kohlenwasserstoffen durch Chloriren und nachfolgende Behandlung mit alkalischen Substanzen entstehen. Das Antitoxin scheint nichts anderes denn ein hydroxylirtes Toxin zu sein. Das Bereiten eines specifischen Heilmittels gegen Diphtherie sei nicht als ein ausschließliches Monopol des thierischen Organismus anzusehen, es könne künstlich durch Elektrolyse des Diphtherietoxins einfacher und besser nachgeahmt werden. Hierbei wirke der elektrische Strom nicht specifisch auf das Toxin ein, sondern lediglich durch die chemische Seite der von ihm ausgelösten Reactionen, indem die verschiedensten primären elektrolytischen Spaltungsproducte der in Lösung befindlichen Salze mit

den Bakterienprodukten in Wechselwirkung treten. Nachdem die Thierversuche so günstige Ergebnisse lieferten, hält Smirnow es nicht für ausgeschlossen, daß dieses künstliche Antitoxin auch für die Diphtherie-Behandlung des Menschen sich eignen werde, umsomehr, da das Präparat in kurzer Zeit und für billigen Preis herzustellen sei.

Auch durch die sogenannte Arsonvalisation (Benedikt, Wiener medicinische Wochenschrift, 1899, Nr. 5, S. 201 ff.), d. h. durch hochgespannte, kurz dauernde Ströme werden die Bakterientoxine derart beeinflußt, daß sie entweder schwächer oder geradezu immunisirend wirken.

V. Dysenterie.

Galli-Valerio (Centralblatt für Bakteriologie 2c., XX, Nr. 25) züchtete aus dysenterischen Entleerungen des Menschen einen Bacillus, der eine Varietät des Bacterium coli ist und dem von Celli als Erreger der menschlichen Dysenterie beschriebenen Bacillus coli dysentericus entspricht. Durch wiederholte Impfungen von Culturen dieses Bacillus unter die Haut von Hunden konnte man bei diesen eine vollständige Immunität gegen die Mikroben erzeugen. Das Serum dieser Hunde ist im Stande, Meerschweinchen und Hühner gegen die Infection mit dem Bacillus coli dysentericus zu schützen. Der Autor spricht auf Grund dieser Ergebnisse die Ansicht aus, daß die Serumtherapie auch bei der Dysenterie des Menschen mit Erfolg werde angewandt werden können.

VI. Gelbfieber.

Nach Edwin Klebs wird das gelbe Fieber, Amarillfieber (Typhus icteroides) durch eine Amöbe hervorgerufen, welche, durch den Mund des Menschen in dessen Magen

gelangend, zunächst eine Magenentzündung verursacht, und später, bei ihrer Einwanderung in die Leber eine schnelle Entartung der Leberzellen zur Folge hat. Sanarelli dagegen (Annales de l'Institut Pasteur, 1897, Juni) und andere Forscher wie Fitzpatrick (Medic. Record, 1898, 29. Jänner), Horlbeck (Medic. Record, 1899, 11. November) führen diese epidemische, meist tödtlich verlaufende Krankheit auf die Wirksamkeit des Bacillus icteroides zurück, welcher Mikroorganismus dem Bacterium coli commune nahe stehen soll. Dieser Krankheitserreger erwies sich auch manchen Thiergattungen gegenüber als pathogen. Er erzeugte bei einigen Thieren eine locale Infection, welche sehr bald von einer Inficirung des Blutes gefolgt war. Bei anderen Thieren, z. B. bei Hunden und Kaninchen, war die Invasion des Bacillus ins Blut nicht sicher nachzuweisen. Die Infection erfolgte durch die Athmungswege und in den meisten Fällen geht von dieser Ansiedelung der Bacillen in den Lungen eine weitere Infection aus, welche das Blut des Kranken betrifft und eine Reihe specifischer Krankheitssymptome hervorruft. Es ist möglich, daß diese zweite Infection durch das gleichzeitige Einwandern anderer Mikroorganismen in das Blut, besonders während der letzten Lebensstunden des Patienten, complicirt werden kann. Die Ansicht Sanarelli's, daß das Gelbfieber anfänglich eine Art Septikämie sei, wird dadurch unwahrscheinlich gemacht, daß der specifische Bacillus bei manchen Patienten nicht im Blute oder in den Organen, in welchen er aus ersterem hätte deponirt werden müssen, aufgefunden werden konnte.

Der Bacillus icteroides erzeugt in vitro wie in vivo ein specifisch und stark wirkendes Toxin, mit dessen Hilfe die Immunisirung von Thieren zur Gewinnung eines Heilserums gegen das gelbe Fieber in Angriff genommen wurde.

Sanarelli (Annal. de l'Instit. Pasteur, 1898, Bd. XII, S. 348 ff.) stellte ein Gelbfieberserum (Antiamarilserum) ganz nach dem gewöhnlichen Verfahren dar. Um die Thiere (Pferde, Rinder) kräftig zu immunisiren, ist es nothwendig, die Behandlung mindestens 12—18 Monate hin-

durch fortzusetzen. Nach jeder neuen Einspritzung reagiren die Thiere wie am Anfange der Vaccination, mit Erbrechen, Ansteigen der Temperatur, vollständigem Verfall der Kräfte ꝛc. Das gewonnene Serum übt keine antitoxische, wohl aber eine baktericide Wirkung aus. Der Autor konnte dasselbe auf seine curativen, wie auf seine präventiven Fähigkeiten beim Gelbfieber des Menschen prüfen lassen. Im Spital San Sebastian zu Rio de Janeiro wurden von Seidl und mehreren anderen Aerzten 8 an Amarilfieber schwer Erkrankte mit dem Serum behandelt. Vier davon waren schon am 4. Tage der Krankheit, sie delirirten, und bestand bei denselben das charakteristische Anzeichen des Gelbfiebers, die Anurie. Der 5. Patient stand gleichfalls am 4. Tage der Erkrankung, er zeigte jedoch weder Anurie noch Delirium. Von den 3 anderen waren einer seit zwei Tagen, zwei seit drei Tagen erkrankt, sie zeigten die schweren Symptome des Gelbfiebers, eingeschlossen Albuminurie, doch war die Diurese noch geregelt und das Nervensystem intact. Durch energische Behandlung mit dem Serum wurden die 3 letztgenannten gerettet. Die thermographischen Curven ergaben das Factum, daß jede Seruminjection von einer Herabminderung der Temperatur begleitet war. In dem einen Falle, in welchem das Serum am 2. Tage nach Ausbruch der Krankheit angewendet werden konnte, war eine Injection genügend, um die Temperatur sofort herabzusetzen und die bedrohlichsten Erscheinungen der Infection verschwinden zu lassen, so zwar, daß der Kranke ohne Verzug in das Stadium der Reconvalescenz eintrat. Von den 5 schweren Fällen genas nur der eine, bei welchem noch nicht Anurie und Delirium bestand, es waren demselben 80 Cbcm. des Serums injicirt worden. Durch diese Versuche wurde die Wirksamkeit des Serums in curativer Hinsicht festgestellt. Die Experimente im Gefängniß zu San Carlos dó Pinhal (Sao Paolo, Brasilien) bekräftigten in unzweideutiger Weise, daß das Antiamarilserum auch als prophylactisches Mittel zuverlässig wirke. Es wurden alle Gefangenen, mit Ausnahme eines einzigen, der damit nicht einverstanden war, geimpft, nachdem das Gelbfieber mehrere

Opfer gefordert hatte. Diese Maßregel hatte zur Folge, daß unter diesen Individuen, welche als Ausländer und in Folge ihrer hygienischen und sonstigen Vernachlässigung für die Krankheit prädisponirt erschienen, kein Fall von Gelbfieber mehr vorkam. Das Gefängniß blieb bis zur Zeit, als der Autor seinen Bericht erstattete, bis nach 3 Monaten, fieberfrei, trotzdem die Epidemie in verschiedenen Stadttheilen ununterbrochen fortwüthete. Durch weitere Versuche an kranken Menschen kam Sanarelli dahin, in vorgeschritteneren Fällen, wenn nicht Leber- oder Nierenhypertrophie oder Läsionen des Myocardiums oder ein sonstiger Umstand eine Gegenanzeige bilden, die sogenannte »intensive Serumbehandlung« einzuleiten, welche darin besteht, daß größere Serummengen und diese nicht vollständig subcutan, sondern theilweise intravenös applicirt werden. Diese Injectionen wurden immer in die oberflächlichen Venen des Unterarmes gemacht. Der Verfasser beschreibt die Wirkung, welche bei Gelbfieberkranken nach intravenöser Beibringung des Serums eintritt, folgendermaßen: Gleich nach der Injection, auch nach einer kleinen Dosis (15 Cbcm.) bleibt der Kranke ruhig, nach einigen Minuten bemerkt man eine leichte Congestion, welche die Hautregionen, besonders der Brust und des Gesichtes betrifft. Die Conjunctiva wird blutreicher, der Puls beginnt kräftiger zu werden, die Zahl der Pulsschläge nimmt ab und wird normal. Der Kranke empfindet ein Gefühl der Hitze im Kopfe, bekommt einige Hustenanfälle, manchmal stellt Nausea sich ein, an einigen Körperstellen breitet sich ein Urtikaria-artiges, leichtes Erythem aus. Einige Stunden später steigt die Körperwärme wieder an, worauf in der Mehrzahl der Fälle ein bleibendes Zurückgehen der Temperatur erfolgt, welches von einer allgemeinen, mehr oder weniger andauernden Besserung begleitet ist.

Die günstigen Resultate, welche Sanarelli mit dem Gelbfieberserum bei seinen ersten Versuchen an Menschen beobachten konnte, fanden in der Folge von Seiten anderer Forscher eine mehr oder weniger vollkommene Bestätigung. Fitzpatrick und Doty (Medic. Record, 1899, 1. Juli) arbeiteten theils mit einem

selbst hergestellten, theils mit Sanarelli's Serum. Die zur Immunisirung verwendeten Culturen rührten gleichfalls zum Theil von Sanarelli, zum Theil von dem selbstgezüchteten Bacillus icteroides her. Das Versuchspferd wurde zuerst mit ansteigenden Mengen (von 1 Cbcm. bis 112 Cbcm.) lebender Culturen, welche von verschiedenem Alter waren, behandelt, später erhielt es größere Mengen der Culturen (325—800 Cbcm.) dem Trinkwasser beigemischt, danach wurde einmal noch eine subcutane Injection mit 300 Cbcm. lebender Cultur gemacht, worauf eine Reihe intrajugulärer Einspritzungen anfangs mit 75 und 97 Cbcm. lebender Cultur, dann mit wachsenden Mengen (50—350 Cbcm.) der filtrirten, nur die Toxine enthaltenden Cultur, folgten. Vier Monate nach Beendigung des Verfahrens begann das Serum des Pferdes immunisirende Fähigkeiten zu zeigen. Der Tod der Versuchsthiere konnte durch Einwirkung desselben um 2—3 Tage hinausgeschoben werden. Nach weiteren 7 Monaten war die Kraft des Serums noch stärker geworden, so daß ein Meerschweinchen, welches 14 Cbcm. von dem Serum erhielt und gleichzeitig mit der tödtlichen Dosis der Cultur inficirt wurde, absolut keinen Schaden an seiner Gesundheit erlitt. 10 Cbcm. desselben Serums genügten, um ein Meerschweinchen vor der 24 Stunden nach der Injection erfolgenden Infection mit dem Bacillus icteroides zu schützen. Ein von Doty mit diesem Serum behandelter Fall von Gelbfieber beim Menschen (Medic. Record, 1899, 26. August) wird als ein sehr milder geschildert und ist es zweifelhaft, ob die erzielte Genesung allein auf Wirkung des Serums zu setzen sei oder nicht.

In neuester Zeit soll es Bellinzaghi gelungen sein, ein wirksameres Serum als das Sanarelli's darzustellen, mit welchem in 85 Procenten der Fälle Heilung erzielt werden konnte. Es konnten Kranke noch im Stadium des Versagens der Nieren mit dem Serum gerettet werden, während nur in den sehr vorgerückten Fällen kein Erfolg erzielt wurde. Diese gelungenen Versuche wurden in Mexiko und Vera Cruz angestellt.

VII. Gonococceninfection.

De Christmas (Répert. de Pharm., 1897, 10) legte im Institut Pasteur mit Hilfe von blennorrhagischem Eiter auf coagulirtem Kaninchenserum Culturen des Neisser'schen Gonococcus an, die sich innerhalb zwölf Stunden gut entwickelten und nach einmaligem Ueberimpfen rein erhalten wurden. Der Autor züchtete größere Mengen des Mikrobiums, indem er die Culturen in Ascitesflüssigkeit überpflanzte, die mit etwas peptonisirter Bouillon und etwas Glykose versetzt worden war. Das giftige Princip, welches er Gonotoxin nennt, sammelte sich in diesen Culturen in solcher Menge an, daß die Injection von 10—20 Cbcm. der Culturen bei Kaninchen starkes Fieber, sowie rasche Abnahme des Körpergewichtes verursachten. De Christmas dampfte die Culturen ein und nahm den Rückstand in Glycerin auf, wodurch er eine für Kaninchen stark giftige Lösung erhielt, die ihm zur Immunisirung von Ziegen diente. Das diesen Thieren in der Folge entnommene Serum erwies sich derart wirksam, daß es den schädigenden Einfluß des Gonotoxins auf den Organismus kleinerer Thiere vollkommen zu paralysiren vermochte. De Christmas hofft, später dieses Serum in hochconcentrirtem Zustande darstellen und mit diesem auch die Verhütung, beziehentlich die Heilung gonorrhoischer Infectionen beim Menschen bewerkstelligen zu können.

VIII. Kolibacillose.

Auch gegenüber dem Bacterium coli commune, welches so vielfach pathogene Eigenschaften besitzt, hat man versucht, die Serumtherapie in Anwendung zu bringen. Dieser dem Typhusbacillus nahestehende Mikroorganismus ist bekannt-

lich die Ursache mannigfacher Erkrankungen des Darmes, der Gallenwege, der Harnabsonderungsorgane, er spielt ferner eine Rolle bei gewissen Septikämien, bei Endocarditis ꝛc.

Cesaris, Demel und Orlandi (Gazz. med. di Torino, 1893, Nr. 11) wiesen nach, daß den löslichen Ausscheidungen des Kolibacillus die Fähigkeit zukommt, Thieren Immunität zu verleihen und daß deren Serum heilkräftige Wirkung besitze. Zu den gleichen Resultaten gelangten Salvati und Gaëtano (La riforma medica, 1895, II, S. 506). Nachdem von Albarran und Hallé festgestellt worden war, daß die Infection des Urins der schädigenden Wirkung des Kolibacillus zuzuschreiben sei, versuchten Albarran und Mosny (Académie des sciences, 1896, 4. Mai), diese Erkrankung mit einem schutz- und heilkräftigen, vom Bacterium coli stammenden Serum zu bekämpfen, welches nach drei verschiedenen Methoden von den Autoren dargestellt wurde. Nach dem ersten Verfahren impften sie Thieren allmählich ansteigende Dosen von höchst virulenten Culturen ein und erzielten dadurch unsichere, schlechte Resultate. Die erzeugte Immunität war eine nur schwache und vorübergehende und oft verursachten die giftigen Culturen üble Zufälle, manchmal sogar das letale Ende. Bei der zweiten Methode benützten die Forscher die Giftproducte des Kolibacillus zur Impfung. Sie verschafften sich diese letzteren, indem sie Macerationen von Organen solcher Thiere, welche an der Infection durch den Kolibacillus zu Grunde gegangen waren, filtrirten. Nach der folgenden, dritten Methode: abwechselndes Injiciren von Filtraten und von virulenten Culturen, erhielten Albarran und Mosny die besten Immunisirungsresultate. Das Serum so vorbehandelter Thiere besaß schützende und heilende Eigenschaften gegenüber der Infection. Durch 0·05 Cbcm. des Serums, welche 24 Stunden vor Infection mit der tödtlichen Cultur injicirt wurden, konnte man den Tod des Thieres verhindern. Ein Meerschweinchen, welches 0·25 Cbcm. des Serums eingeimpft erhalten hatte, widerstand der In-

fection mit der zwanzigfachen letalen Dosis, wenn dieselbe 24 Stunden nachher applicirt wurde. Mischte man in vitro der tödtlichen Dosis zwei Tropfen des Serums zu, so war das Gemenge nicht mehr im Stande, das Versuchsthier zu tödten. Außer dieser Schutzkraft besaß das Serum auch heilende Eigenschaften. Es wurde einem Meerschweinchen innerhalb 24 Stunden zweimal die tödtliche Dosis der Cultur eingespritzt und zwei Stunden später erhielt es 2 Cbcm. des Serums, welche genügten, es am Leben zu erhalten.

Nach diesen Vorversuchen an Thieren, welche einerseits die vollkommene Unschädlichkeit des Serums, andererseits dessen Schutz- und Heilkraft dargethan hatten, hielten sich die Autoren für berechtigt, dasselbe beim Menschen anzuwenden. Die Application erfolgte subcutan und gleichzeitig durch Einspritzung in die Blase. Nach einer Mittheilung der beiden Forscher auf dem Congreß zu Nancy (1896, August) sollen die Erfolge dieser Behandlung bei Urininfection gute gewesen sein.

IX. Krebs (Carcinoma) und Sarkom.

Die parasitäre Natur der malignen Geschwülste ist noch nicht sicher erwiesen. Pfeiffer sieht eine Sporozoengruppe als Erreger des Carcinoms an, desgleichen Bosc (La Presse médic., 24. April 1898), welcher diese Lebewesen in sechs verschiedenen Formen in malignen Geschwülsten beobachten konnte. Bosc impfte bekannte Sporozoen (so die Klossia aus der Niere der Weinbergschnecke, Gregarinen aus Cysten des Regenwurmes), nachdem er sie in steriler Bouillon aufgeschwemmt hatte, Thieren ein und konnte so Tumoren von langsam fortschreitender Entwickelung erzeugen, in welchen angeblich alle Stadien der Umwandlung der Sporen in ausgereifte Parasiten zu sehen waren. Adamkiewicz hält die Krebszellen, welche er Sarkolyten nennt, für selbstständige, lebende Organismen (Coccidium sarcolytus), die

den Krebs bedingen. Für die parasitäre Natur der Carcinome sprechen die Beobachtungen und Versuche, welche in jüngster Zeit Bellingham, Smith und Washbourn an Hunden machten (Verhandlungen des 66. Annual meeting of the Brit. medic. Associat., Referat Wiener medicinische Presse, 1899, Nr. 3, S. 114). Sie berichteten über Tumoren der Schleimhaut des Penis und der Vagina von Hunden, welche übertragbar sind und ihre Infectiosität auch nach wiederholten Impfungen von Thier zu Thier nicht einbüßen. Nach sorgfältigen Untersuchungen handelte es sich in allen Fällen um Rundzellensarcome. Thiere, welche diese Infection überstanden hatten, waren nach dem Schwinden des Tumors gegen die gleichartige Infection immun. Plimmer (The Lancet, 1899, 25. März) fand unter 1278 untersuchten Carcinomen nur 9mal zahlreiche Zelleinschlüsse. Zur Züchtung dieser Mikroorganismen diente ihm ein Infus aus Krebsgewebe, dem 2 Procent Glykose und 1 Procent Weinsäure zugesetzt wurden. Um die Cultur anaërob zu erhalten, wurde die Luft aus dem Gefäße entfernt und durch Wasserstoff ersetzt. Es entwickelten sich saccharomycesähnliche, oft zu Gruppen vereint stehende Gebilde. Bei längerem Stehen werden die anfangs weißen Culturen gelblich. Sie verflüssigen Gelatine nicht. Plimmer konnte durch subdurale oder intraperitoneale Injection der Cultur bei Kaninchen und Meerschweinchen multiple Tumoren endothelialen Charakters in den verschiedensten Organen erzeugen. Mit diesen Erfahrungen in gewissem Zusammenhange steht die Arbeit Nesczadimenko's (Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde 1899, Bd. 25, 2, 3, S. 55 ff.), wenn man die Bemerkung Plimmer's sich ins Gedächtniß zurückruft, daß bei der Züchtung der Mikroorganismen der Zelleinschlüsse saccharomycesähnliche Gebilde sich entwickelten. Nesczadimenko konnte nämlich durch Einimpfung von Hefeculturen in Ratten, Mäuse, Meerschweinchen, Hunde und Kaninchen Peritonitis, Abscesse und Eiterungen bei den Versuchsthieren erzeugen. Hierbei werden die Hefezellen morphologisch vielfach verändert, es wurden zahlreiche Evo-

lutionsformen beobachtet, darunter auch solche, welche genau den Zelleinschlüssen glichen, die in den Carcinomzellen aufgefunden wurden. Es scheint, daß man den Hefezellen verschiedener Abstammung bei der Eiterbildung, sowie vielleicht auch bei der Entwickelung maligner Geschwülste eine wichtige Rolle zuweisen muß. Nach Buschke (Ver.-Beil., Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 30, S. 215) stehen die Hefepilze durchaus nicht in irgend einem Zusammenhange mit Carcinomen und Sarcomen. Schüller (Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, 1900) will den Krebserreger in Folge eines glücklichen Umstandes aufgefunden haben. Dieser niedere, wahrscheinlich thierische Organismus soll in ausgebildetem Zustande drei- und mehrfach größer als die rothen Blutkörperchen sein, eine goldgelbe bis bräunliche Farbe besitzen, und soll es gelungen sein, das durch charakteristische Merkmale sich auszeichnende Lebewesen in verschiedenen Entwickelungsphasen im Geschwulstgewebe nachzuweisen. Im Gegensatze zu den obigen Resultaten konnte Curtis (La Presse médic., 1899, Nr. 20) nach jahrelangen sorgfältigen Untersuchungen keinen specifischen Krebserreger auffinden. Bra machte Versuche, den menschlichen Krebs auf Bäume zu übertragen und will beobachtet haben, daß dadurch in einem Falle die Erkrankung und später das Absterben des Baumes herbeigeführt wurde. Bra und Mongour stellten ein flüssiges Präparat das »Nectrianin«, aus Nectria ditissima, dem Krebsparasiten der Vegetabilien, dar, welches gegen Carcinome specifische Wirkungen besitzen soll. Auch Fiessinger, d'Oyonax und Chevalier (Acad. de médec., Paris 1900, November) halten dafür, daß ein Zusammenhang zwischen dem Krebsparasiten der Bäume und dem des Menschen bestehe. Vlaef und Hotman de Villiers stellten mit Hilfe dieses Pyrenomyceten ein Serum her, welches, bei vollständiger Unschädlichkeit, wohl nicht die Heilung der menschlichen Krebsgeschwülste, aber deren Besserung bewirkt haben soll. In einem Falle sei ein Tumor so weit zurückgegangen, daß an die vorher unmögliche Operation geschritten werden konnte.

In den letzten Jahren wurden Versuche begonnen, die malignen Geschwülste mit ihren eigenen giftigen Ausscheidungsproducten oder durch Anwendung eines Krebsserums zu bekämpfen, doch sind mit diesem Verfahren bisher keine sehr zufriedenstellenden Resultate erreicht worden. Etwas ermunternder waren die Erfolge, welche von Coley beim Gebrauche der Erysipel- und Prodigiosustoxine erzielt wurden.

Mc Court (Medic. Record., 1899, 9. December) verrieb die Masse eines Krebstumors innig mit reinem Glycerin. Nach dem Centrifugiren und nach mehrmaliger Verdünnung mit Glycerin und dadurch Herabminderung der Virulenz wurde dieses Präparat längere Zeit hindurch in kleinen Dosen zwei- bis dreimal täglich per os gereicht und mußte während der Cur auf Einhaltung einer strengen Diät, namentlich auf vollständige Abstinenz von Alkohol geachtet werden. Nach Mc Court sollen bei Tumoren sehr günstige Erfolge zu verzeichnen sein. Es werden selbst in stark vorgeschrittenen Fällen die Schmerzen in den Geschwülsten beseitigt, das Allgemeinbefinden bessert sich und es wird eine Verlangsamung des Krankheitsprocesses erzielt.

Héricourt und Richet (Compt. rend. de l'Acad. franç., 1895, Tom. 120, S. 948 und Tom. 121, S. 567), zerstampften ein Osteosarcom des Beines unter Zusatz von Wasser. Der erhaltene Brei wurde durch ein feines Tuch geseiht und die gewonnene Flüssigkeit drei Thieren (einem Esel und zwei Hunden) eingespritzt. Die Injection rief keine Reaction hervor. Nach 6, 7, beziehungsweise 12 Tagen entzogen die Autoren den Versuchsthieren das Blut zur Gewinnung des Serums, welch' letzteres sie Kranken zu 3—4 Cbcm. täglich in das die Geschwulst umgebende Gewebe, und zwar in das Unterhautzellgewebe injicirten. Sie wollten damit den Tumor nicht direct, sondern durch Vermittelung der allgemeinen Körpersäfte beeinflussen. Demgegenüber nahm Fabre Domergue an, daß bei der Nachbarschaft der Injectionsstellen und des Tumors doch eine directe Einwirkung auf das Geschwulstgewebe statthabe. Als allgemeine Reaction

traten zuweilen heftige Kopfschmerzen auf, die eine mehrtägige Unterbrechung der Behandlung nothwendig machten, ferner in wenigen Fällen rasch vorübergehende Collapszustände. Die bedeutendere Localreaction äußerte sich durch Schmerzhaftigkeit und Schwellung der Injectionsstellen, sowie der benachbarten Lymphdrüsen. In der Folge erweichen und verkleinern sich die Tumoren, die Ulcerationen bessern sich und es tritt oft ausgedehnte Vernarbung ein. Die Autoren konnten eine Besserung des Allgemeinzustandes und eine Verlangsamung der Krankheitsentwickelung, jedoch nie vollkommene Heilung beobachten.

Boinet (Revue des scienc. médic., 1895, II., S. 493) benützte ein von Eseln und Hunden gewonnenes Serum, welchen Thieren theils in die Venen, theils in das Unterhautzellgewebe nicht ulcerirte Tumormassen (von Carcinomen und Sarcomen stammend) injicirt worden waren und spritzte den an der entsprechenden Geschwulst leidenden Kranken jeden zweiten Tag 2 Cbcm. dieses Serums in das Unterhautzellgewebe des Abdomens ein. Er beobachtete von unangenehmen Nebenwirkungen gleichfalls Collaps, öfter auch eine der nach Diphtherieheilserum auftretenden ähnliche, erythematöse Röthung. Irgendwelche Heilungsvorgänge konnten nicht wahrgenommen werden.

Roquette und Lebro sollen ein Krebsserum dargestellt haben, welches sich bei einer Reihe von Pferden gegen Carcinom als heilend erwies.

Die Behandlung maligner Tumoren mit Hilfe von Injectionen eines Serums, welches von durch Erysipelculturen inficirten Schafen gewonnen wurde, versuchten ohne Erfolg Emmerich und Scholl (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1895, S. 265 ff. und S. 759). Die Autoren stellten auf die folgende Weise den Injectionsstoff dar: Es wurden zunächst, zum Zwecke der Herstellung eines Impfstoffes von möglichst gleich bleibender Virulenz, Streptococcenculturen, welche von Erysipel oder von Puerperalfieber herstammten, auf Bouillon geimpft, worauf dieselben dreimal 24 Stunden hindurch bei 30—31° im Brutschrank belassen wurden.

Nach Ablauf dieser Zeit mußte ein $1^1/_2$ Kgr. schweres Kaninchen, welches mit 15 Cbcm. intraperitoneal geimpft worden war, binnen 15 oder 20 Stunden sterben, widrigenfalls die Cultur nicht die nöthige Virulenz besaß und deshalb unbrauchbar war. Vom Herzblute eines zur rechten Zeit gestorbenen Kaninchens wurden Bouillonculturen angelegt, mittelst welcher Emmerich und Scholl die Immunisirung der Schafe vornahmen. Sie spritzten denselben zu diesem Zwecke zunächst 15 Cbcm. der Cultur subcutan ein, ließen nach 24 Stunden eine Injection von 30 Cbcm. folgen und injicirten nun durch 6—8 Wochen hindurch täglich die gleiche Menge. Nach dieser Zeit wurde dem Thier aus der Carotis das Blut entzogen, welches in sterilisirten Gefäßen aufgefangen und für 36 Stunden in den Eisschrank gestellt wurde. Währenddessen erfolgte die Section des Thieres zur Feststellung, daß eine andere Krankheit als Erysipel ausgeschlossen gewesen sei. Die in der Zwischenzeit abgeschiedenen Sera mehrerer Versuchsthiere wurden abpipettirt und miteinander gemischt, wodurch aus verschiedenen Virulenzgraden das Mittel sich gewinnen ließ. Die Filtration durch Chamberland-Kerzen bezweckte die kalte Sterilisirung des Serums. Dasselbe, eine klare, lichtbraune Flüssigkeit darstellend, wurde sodann unter Zusatz von 0·4 Procent Trikresol in sterilisirte Stöpselflaschen gefüllt, welche, mit sterilisirtem Kitt verschlossen, bis zum Gebrauche an einem dunkeln und kühlen Orte aufbewahrt wurden. Emmerich und seine Mitarbeiter injicirten das Serum, welches sie Krebsserum, Antikankrin nannten, in das Tumorgewebe selbst, und zwar in anfänglichen Dosen von 0·30—0·50 Cbcm. Sie stiegen an den folgenden Tagen rasch mit der Dosis, bis eine intensive Reaction: erysipelatöse Röthung und Schwellung, sowie geringgradiges Fieber auftrat. Hierzu mußten die Dosen je nach dem Falle bis auf 2—15 Cbcm. gesteigert werden. In ihrem ersten Berichte theilten die Autoren nichts über eine schwere Allgemeinreaction mit, in der Mittheilung Emmerich's und Zimmermann's (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1895, Nr. 43) wird von hochgradigem Fieber

(40·1°) nach Injection von nur 0·80 Cbcm., in einem anderen Falle nach Injection von 2 Cbcm. von Schüttelfrost mit hohem Fieber (39·5°), von Cyanose, Dyspnöe, Herzklopfen berichtet, welche Erscheinungen bei letzterem Patienten dadurch hervorgerufen sein sollten, daß in ein Blutgefäß injicirt wurde. Die Wirkung der Injectionen auf das Tumorgewebe äußerte sich in Erweichung und Schrumpfung desselben, letztere erfolgte meist ohne eiterigen Zerfall. Dauernde Heilungen jedoch konnten mit dieser Behandlung nicht erzielt werden, so daß Emmerich und Zimmermann später das Erysipelserum nur dazu verwendeten, um den Patienten zunächst gegen Erysipel immun zu machen. Darauf wurde eine virulente Cultur auf den Tumor geimpft und es sollte nun das wahre Erysipel trotz der schwachen Allgemeinintoxikation heilend auf die Geschwulst einwirken.

Die Nachprüfungen, die über das Emmerich-Scholl'sche Erysipelserum gegen Krebs von verschiedenen Seiten angestellt wurden, haben ergeben, daß das Verfahren ein vollkommen verfehltes sei. Bruns (Deutsche mediciniſche Wochenschrift, 1895, Nr. 20), Lartschneider (Wiener klinische Wochenschrift, 1896, Nr. 29), Pichler (Wiener klinische Wochenschrift, 1896, Nr. 16), Opitz (Berliner klinische Wochenschrift, 1896, Nr. 34), Petersen (Deutsche mediciniſche Wochenschrift, 1895, Nr. 17) berichten, daß nach Anwendung des Serums sehr schwere Störungen des Allgemeinbefindens auftraten. Von diesen üblen Zufällen seien hohes Fieber, Schüttelfrost, Kopfschmerzen, heftige Schmerzen in allen Muskeln und Gliedern, Dyspnöe, Cyanose, Verlangsamung und dann starke Beschleunigung des Pulses (bis 180 Schläge), heftige Schmerzen im Tumor ꝛc. erwähnt. Keferstein (Allgemeine mediciniſche Central-Zeitung, 1895, Nr. 82) behandelte 2 Fälle von Magenkrebs erfolglos mit je einer Serumeinspritzung von 30·0 des Erysipel-Serums. Bruns sah nach seinen klinischen Erfahrungen keinen Fall der Heilung mit Erysipelserum, Petersen nannte es von den beiden Forschern ein gewissenloses Vorgehen, daß sie auf Grund so kurzer und ungenügender Beobachtungen im

Publicum unerfüllbare Hoffnungen erwecken wollten, Eschweiler (Die Erysipel-, Erysipeltoxin- und Serumtherapie der bösartigen Geschwülste, Leipzig, S. 128) bezeichnet die Anwendung des Emmerich-Scholl'schen Serums bei malignen Tumoren als einen Kunstfehler.

Kopfstein (Wiener klinische Rundschau, 1895, Nr. 33 und 34) stellte in folgender Weise ein Erysipelserum dar: In die bloßgelegte vena femoralis eines großen Schafes wurden mittelst einer größeren Spritze 10·0 einer mit Erysipelcoccen beschickten Bouillon injiciert. Dieselbe Menge wurde an der symmetrischen Seite rechts ebenfalls eingespritzt. Auf diesen Eingriff reagirte das Thier mit Temperaturen von 39—41°. Schon nach 4 Tagen entnahm Kopfstein von der auspräparirten Carotis die ganze Blutmenge des Thieres, welche in sterilisirten Glasgefäßen aufgefangen wurde. Nach zweitägiger Aufbewahrung derselben an einem kühlen Orte wurde das abgeschiedene Serum abpipettirt, dessen eine Hälfte einmal, und dessen zweite Hälfte zweimal ein Chamberland'sches Filter passiren mußte. Serum I war stärker, Serum II schwächer wirksam. Das erste hatte eine verdünntem Himbeersaft gleichende Farbe, die des letzteren besaß einen gelblichen Ton. In beiden vollständig klaren Flüssigkeiten waren sowohl nach der mikroskopischen Prüfung wie durch Impfung auf Nährböden keine Mikroorganismen, insbesonders Coccen nachzuweisen. Nach Eschweiler (l. c., S. 99) muß die vollständige Sterilität der von Kopfstein benützten Präparate angezweifelt werden und wären die schweren Erscheinungen, die der Autor nach Anwendung seines Serums auftreten sah, wenigstens zum Theil auf die Anwesenheit von Coccen zurückzuführen.

Kopfstein bewahrte das Serum in 10·0 haltenden, mit Glasstöpsel verschlossenen Fläschchen in einem Eisschranke auf. Er stellte außer diesen zwei Serumsorten noch eine dritte dar, indem er einem dritten wie oben inficirten Schafe das Blut erst nach Ablauf von 8 Tagen abzapfte. Dieses Serum III wirkte schwächer wie Serum I, war aber noch stärker, als das zweimal filtrirte. Die Injectionen wurden

mit Dosen von 0·20—0·50—1·0 täglich in die Geschwulst selbst gemacht. Es traten die von Bruns und den anderen Autoren geschilderten toxischen Erscheinungen in verstärktem Maße auf, und wurden weder Besserungs- noch Heilungsvorgänge beobachtet.

Coley (Medic. Record, 1895, Bd. 47, S. 609), welcher Carcinome und Sarcome auch durch künstlich erzeugtes intercurrentes Erysipel und durch Einimpfen von Erysipel- und Prodigiosustoxinen zu beeinflussen suchte, (s. unten) stellte ein Erysipelserum nach einer der Emmerich-Scholl'schen ähnlichen Methode dar. Es wurden einem Pferde beständig steigende Dosen von virulenten Erysipelstreptococcen- und Bacillus prodigiosus-Culturen injicirt. Als nach sechswöchentlicher Dauer dieser Behandlung das Pferd fähig gemacht worden war, große Dosen des Virus ohne starke Reaction zu ertragen, wurde sein Blut aufgefangen und das daraus gewonnene Serum zu den Injectionen verwendet. Auch Coley konnte mit diesem combinirten Serum keine ermuthigenden Resultate erhalten, so daß er zu seiner, wenigstens bei Sarcomen bessere Erfolge liefernden Toxinmethode, die im Folgenden eingehender beschrieben werden soll, überging.

Die Thatsache, daß durch ein intercurrentes Erysipel verschiedenartige Krankheitszustände in günstigem Sinne beeinflußt werden können, ist schon seit Jahrhunderten bekannt, und hat Busch in den Sechzigerjahren zuerst eine Mittheilung von dem dauernden Verschwinden maligner Tumoren in Folge von Wundrose gebracht. In der Folge wurde von verschiedenen Seiten, und zwar einigemale mit Erfolg versucht, durch artificielle Erysipelerzeugung bösartige Geschwülste zum Schwinden zu bringen. Nachdem Fehleisen die Reinzüchtung des nach ihm benannten Streptococcus gelungen war, wurde die Wundrose durch oberflächliche Scarification der Haut und Einreiben der Reincultur in dieselbe erzeugt. Coley (Annals of surgery, September 1891; The americ. journ. of the med. sciences, Mai 1893) versuchte zur Erysipelerzeugung Bouillon-Rein-

culturen des Streptococcus der 2. Generation im Alter von mehreren Tagen bis zu einigen Wochen in die Geschwülste zu injiciren. Diesen Einspritzungen, bei welchen außer den Erysipelerregern auch deren giftige, in der Culturflüssigkeit befindliche Stoffwechselproducte zur Wirkung kamen, folgte manchmal keine Erkrankung an Erysipel, wohl aber meistens eine sehr stürmische Reaction. Nach Injectionen von 0·5—2·0, die alle 2—3 Tage gemacht wurden, kamen manchmal heftiges Fieber, Schüttelfrost, Erbrechen, Durchfall, Dyspnöe 2c. zur Erscheinung, manchmal blieben alle diese Symptome aus. Der Effect des Ausbruches der Rose zeigte sich in dem Erweichen der harten Tumormassen und in der theilweisen Resorption derselben. Zu einer Entleerung von Eiter nach außen kam es selten. Nach Beobachtungen von Neisser siedeln sich die Erysipelcoccen massenhaft in den Geschwülsten an. Das Bindegewebe scheint die Bahn zu sein, auf welcher die Coccen zu den Krebsnestern wandern. Im Kampfe mit den Carcinomzellen sind sie bei genügend langer Wirkungsdauer im Stande, eine fettige Degeneration, respective Nekrotisirung hervorzurufen. Im Allgemeinen werden durch die Erysipelimpfung inoperable Sarcome viel leichter günstig beeinflußt als Carcinome. Da Coley beobachten konnte, daß eine starke Heilwirkung auf die injicirten Tumoren manchmal auch in Fällen ohne Erysipel zu Stande kam und daß bei Injicirung der lebenden Coccen oft eine zu weitgehende Ausbreitung und damit eine allzu schädliche Wirkung derselben nicht zu vermeiden war, wurde er zum Entschluß geführt, die Tumoren mittelst Einspritzung der Erysipeltoxine zu bekämpfen. Es verleitete ihn hierzu die unbewiesene Annahme von der parasitären Natur der malignen Geschwülste, wonach die Toxine des Erysipels auf die Krebsparasiten tödtlich einwirken und dadurch Besserung und Heilung herbeiführen könnten.

Vor Coley hatte schon Lassar (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1891, Nr. 29) versucht, die Giftsubstanzen des Erysipelstreptococcus bei malignen Tumoren anzuwenden. Er züchtete virulente Coccen während einiger Wochen in

Nährbouillon bei 32—35°. Nach Filtration der Cultur wurde dieselbe in strömendem Wasserdampf vollständig sterilisirt. Die Injection geringer Dosen dieser Flüssigkeit erwies sich für Mensch und Thier gefahrlos. Nach Injection von Dosen von 0·20 der zehnfach verdünnten sterilisirten Cultur an traten bei einem mit Lupuscarcinom behafteten Patienten klopfende Schmerzen, jedoch keine Fieber- und sonstige Allgemeinerscheinungen auf. Der Heilversuch wurde nach mehrwöchentlicher Behandlung als ein vergeblicher abgebrochen.

Spronck (Referat im Centralblatte für Chirurgie, 1892, S. 904) benützte eine vierzehntägige Bouilloncultur des Erysipelcoccus, deren eine Hälfte nach Zusatz von 5 Procent Glycerin durch 3 Stunden strömendem Wasserdampf ausgesetzt und dann durch Kochen auf den 10. Theil ihres ursprünglichen Volumens gebracht worden war. Die zweite Hälfte der Cultur wurde sodann zur eingedampften und abgekühlten Masse gefügt und das Gemenge bei + $^1/_2$ Atmosphäre auf Porcellan filtrirt. Die erhaltene, sauer reagirende, braungelbe Flüssigkeit diente in steigenden Dosen bis zu mehreren Gramm zu Einspritzungen in die regio lumbalis oder sacralis. Der Autor sah eine an die Tuberculinreaction erinnernde, jedoch schwächere Allgemeinreaction nach den Injectionen auftreten. Es wurde wohl kein schädlicher Einfluß, jedoch auch nicht irgend eine Heilwirkung auf die Geschwülste beobachtet.

Coley arbeitete bei seinen ersten diesbezüglichen Versuchen mit Bouillonculturen des Erysipelstreptococcus, welche bei 100° sterilisirt worden waren. Ferner benützte er ein Präparat, das durch Filtration durch ein Kitasato-Filter einer 3 Wochen hindurch bei 37° gehaltenen Erysipelcultur gewonnen war. Nach Roger's Entdeckung, daß die Virulenz einer Erysipelcoccencultur durch Zusatz des Bacillus prodigiosus sehr verstärkt werde, stellte Coley zweierlei Combinationen der vereinigten Culturen dieser Mikrobien dar. Entweder er züchtete die Erysipel- und die Prodigiosuscultur jede für sich, filtrirte getrennt und stellte erst beim Gebrauche eine Mischung beider Filtrate her. Oder es wurde nach Buxton's Vorschlag 10

Tage lang der Erysipelstreptococcus, welcher von letal endigenden Erysipelfällen gewonnen worden war, in Bouillon gezüchtet, worauf der Bacillus prodigiosus zugesetzt und die Bouillon 2 weitere Wochen im Brutschrank gehalten wurde. Durch Filtration dieser Cultur erhielt Coley eine stark wirkende Injectionsflüssigkeit, während eine noch stärker wirkende durch Erwärmen der Mischcultur während einer Stunde auf 58° erhalten wurde. (Coley's Fluid.) Die Sterilisation dieser Flüssigkeit ist, wie Friedrich (Archiv für klinische Chirurgie, 1895, Bd. 50, S. 709) nachwies, keine vollständige, da der Bacillus prodigiosus durch einstündige Einwirkung einer Wärme von 58° nicht mit Sicherheit abgetödtet wird. Aus dem Umstande, daß in Coley's Injectionsflüssigkeiten oftmals lebende Prodigiosusbacillen vorhanden waren, kann man die ungleichmäßige Wirkungsweise dieser Präparate herleiten. Coley pflegt als Anfangsdosis einige Minims (1 minim = 0·95 grains = 0·061613 Cbcm. oder Gramm) zu injiciren und verstärkt nach Bedarf die Dosen bis auf einige Cubikcentimeter, um bei der mehr oder weniger raschen (gewöhnlich täglichen) Wiederholung der Injectionen die gewünschte vorübergehende Temperatursteigerung bis auf wenigstens 39·4°, nach seiner Meinung die conditio sine qua non für den Heilungseffect, zu erreichen. Kindern und schwachen Personen wurden die filtrirten Culturen, deren Giftigkeit sich zu den unfiltrirten wie 1 : 10—15 verhält, injicirt. Die Einspritzungen bedingten nur geringe Schmerzen im Tumor. Es traten im Bereiche der Injection Schwellung und engbegrenzte locale Röthung auf. Der Tumor, welcher hierdurch wirklich oder scheinbar gewachsen war, wurde in manchen Fällen reifer und brach endlich unter Entleerung nekrotischer Massen auf, oder er verkleinerte sich ohne aufzubrechen. In einzelnen Fällen begann der Tumor jedoch mit großer Raschheit anzuwachsen. Von 84 Rundzellensarcomen gelangten 3 zur Heilung (Journ. of the Americ. medic. Associat., 27. August 1898), ein viertes verkleinerte sich so, daß es durch Operation entfernt werden konnte. Von 21 Spindel-

zellensarcomen verschwanden 10 gänzlich, von welchen 7 nach 6 Jahren bis zu 9 Monaten ohne Recidive blieben. Melanotische Geschwülste wurden nicht geheilt. Coley empfiehlt seine Toxinmethode als eine prophylaktische nach der operativen Entfernung von Sarcomen. Er hält das Spindelzellensarcom für das geeignetste zur Toxinbehandlung, diesem reihe sich zunächst das gemischtzellige, dann das rundzellige, das Osteosarcom, an, als letztes kommt das Melanosarcom, welches von den Bakterientoxinen nur in sehr geringem Maße beeinflußt wird. Senn (Medic. Record, 1895, Bd. 47, S. 695) konnte die Erfolge Coley's bei der Toxinbehandlung nicht bestätigen. Friedrich (Archiv für klinische Chirurgie, 1895, Bd. 50, S. 709) prüfte die Coley'sche Methode mit aller Genauigkeit nach; er nahm zur Darstellung des Injectionsstoffes allerdings nicht Culturen von einem tödtlich endigenden Erysipelfall, wohl aber von einer höchst virulenten Rose, die unter den schwersten Erscheinungen und Complicationen verlaufen war. Die Präparate, welche er zur Anwendung brachte, waren die folgenden:

1. ein Streptococcenculturfiltrat. Eine neuntägige Cultur von Erysipelcoccen wurde eine Stunde hindurch bei 55°, 56° oder 64° gehalten, worauf die wirklich erfolgte Sterilisation durch Cultur und den Thierversuch festgestellt wurde.

2. ein Streptococcenculturfiltrat. Eine 24 Tage alte Cultur von Streptococcen wurde durch ein Kitasato-Filter bei 60 Cbcm. Druckhöhe filtrirt. Auch für dieses Präparat wurde die vollständige Keimfreiheit durch Cultur und Thierversuch geprüft.

3. ein Mischculturfiltrat. Zu einer 22 Tage alten Streptococcenbouilloncultur, die weder filtrirt noch sterilisirt worden war, wurde Bacillus prodigiosus gefügt. Die Mischcultur wurde 7 Tage bei 37° gehalten und hierauf durch einstündige Einwirkung einer Wärme von 100° die vollständige Sterilisation bewerkstelligt. Bei der Darstellung dieses Präparates wich Friedrich von der Coley'schen

Vorschrift aus dem Grunde ab, weil er feststellen konnte, daß eine Cultur des Bacillus prodigiosus durch einstündige Einwirkung von 58° nicht mit vollkommener Sicherheit abgetödtet werde.

4. Ein Mischculturfiltrat. Zu einer 11 Tage alten, unfiltrirten und nicht sterilisirten Streptococcenbouilloncultur wurde Bacillus prodigiosus gefügt und die Mischung 14 Tage bei 37° gehalten. Das Filtrat wird mit 0·10 Procent verflüssigter Carbolsäure versetzt.

Außer diesen vier Präparaten benützte Friedrich in vereinzelten Fällen auch ein Prodigiosusfiltrat und ein filtrirtes Prodigiosussterilisat.

Die Wirkungsweise dieser Präparate war im Gegensatze zu der von Coley's Toxinen eine gleichmäßige, und zwar riefen die reinen Streptococcenfiltrate und -sterilisate keine oder nur eine sehr geringe Allgemeinreaction hervor, während die Injection der Mischculturpräparate, auch bei sehr geringen Anfangsdosen, heftige Vergiftungssymptome erzeugte. Als locale Erscheinungen wurden Oedem, Hyperämie und andauernde, drückende und stechende Schmerzen beobachtet. Friedrich konnte wegen der Heftigkeit der Reactionen nicht so schnell aufeinander folgende Injectionen, wie Coley machen, er begann mit 0·10 Cbcm. und stieg allmählich auf 3 Cbcm. In 14 Fällen von Carcinom und 3 Fällen von Sarcom, deren einige wohl gänzlich hoffnungslos waren, sah er keine Heilung. Er konnte nur in zwei Fällen eine subjective Besserung erzielen, ohne daß das Weiterwachsen der Geschwulst hintangehalten worden wäre. Die pathologisch-anatomischen Untersuchungen über die durch die Toxine bewirkten Structurverhältnisse in den Tumoren ergaben folgende Resultate. Friedrich untersuchte in jedem obducirten Falle, und wenn möglich schon bei Lebzeiten der Patienten injicirte und nicht injicirte Geschwulsttheile unter dem Mikroscop. Die von der Injection nicht direct betroffenen Tumormassen zeigten keine im Sinne der Heilung zu deutenden Veränderungen, ebensowenig die Metastasen. »An den injicirten Geschwulsttheilen tritt bei den

Untersuchungen 5—7 Tage, Wochen oder Monate nach der Injection mancherlei hervor, dessen Deutung zum Theil recht schwierig sein kann. Wenige Tage nach ausgeführter Injection gewahrt man im Bereiche der Injectionen — und dies namentlich, wo Sterilisate eingebracht waren — Leukocyteninfiltration. Im Centrum des Injectionsbereichs erscheinen die Kerne der Geschwulstzellen und der Zellen des Stützgewebes hin und wieder von schwächerer Färbbarkeit, als diejenigen außerhalb der injicirten Theile (ob als erster Ausdruck beginnender Nekrose?). In streifenartigen Haufen reihen sich längs der Lymphspalten des Bindegewebsgerüstes der Nachbarschaft Leukocyten an. Neubildung von Gefäßen und jungem Bindegewebe, etwa wie bei den Regenerationsvorgängen bei Infarkten, oder wie bei der Organisation von Thromben, sahen wir nicht.« Friedrich konnte alle die gefundenen Veränderungen nicht als specifische ansprechen, da sie den an anderen, nicht injicirten Geschwülsten vorkommenden durchaus entsprachen.

Auch Koch (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1896, Nr. 7), welcher mit einem Tavel'schen Toxin unbekannter Herstellungsweise arbeitete, sowie Czerny (Münchener medicinische Wochenschrift, 1895, Nr. 36), Petersen (Archiv für klinische Chirurgie, 1896, Bd. LIII, S. 184) konnten keinen günstigen Einfluß der Toxininjectionen auf die malignen Geschwülste constatiren.

Repin (Revue de chirurgie, 1895, Bd. XV) benützte als Impfstoff Streptococcenbouillonculturen, welche drei Wochen hindurch unter Luftabschluß gezüchtet, und dann durch Filtration oder durch Erhitzung auf 100 bis 110° sterilisirt worden waren. Die Versuche Repin's mit subcutanen oder intravenösen Injectionen an anderen Körperstellen und nicht in den Tumor selbst ergaben die Thatsache, welche früher schon Spronck gefunden hatte, daß eine Fernwirkung des Erysipeltoxins auf den Tumor bestehe. Mit Eschweiler (l. c., S. 125) muß man aber annehmen, daß dieselbe keine specifische sei, denn es könnte dann nicht während der Toxinbehandlung ein Weiterwachsen

des Tumors am Rande erfolgen. In Folge einer specifischen Wirkung müßten gerade die in der Entwickelung begriffenen, reichlich mit Blut versorgten Geschwulstabschnitte der Einwirkung der heilenden Materie (die doch vom Blut und Lymphstrom zugeführt wird) am ehesten unterliegen. »Statt dessen sieht man den centralen, pilzförmig prominirenden und somit schlechter ernährten Geschwulsttheil zerfallen. Es liegt wohl am nächsten, den Vorgang so zu erklären, daß im Lauf der Behandlung der Patient, wie aus dem starken Gewichtsverlust hervorgeht, sehr herunterkommt und nun zuerst die in einem labilen Gleichgewicht der Vitalität befindlichen Geschwulsttheile nekrotisch werden.« Aus dem Vorgeführten ist ersichtlich, daß nur amerikanische Autoren mit den Erysipeltoxinen in seltenen Fällen und nach langwieriger, schmerzhafter Behandlung Heilung von Sarcomen und Carcinomen beobachten konnten. Nach Eschweiler's Ansicht haben die Coley'schen Injectionen in allzu seltenen Fällen eine günstige Wirkung entfaltet, als daß ihre Anwendung empfohlen werden könnte.

X. Künstliche Sera, Sera artefacta, medicamentöse Sera, Sera medicamentosa.

Neben den durch Bakterienthätigkeit erzeugten, eigentlichen Heilsera, seien hier auch die künstlichen und medicamentösen Sera besprochen, welche entweder Salzlösungen von bestimmtem Gehalte darstellen, oder welche aus defibrinirtem, sterilisirtem Blute dargestellt sind, dem kein Arzneimittel oder häufiger eines oder deren mehrere in der geeigneten Menge einverleibt wurden. Beide Arten von Medicamenten finden seit einigen Jahren, hauptsächlich in Frankreich, zu subcutanen, intravenösen, intramusculären Injectionen, als Klystire ꝛc. Anwendung.

Bei der Darstellung der als künstliche Sera zu gebrauchenden Salzlösungen hat man die Erfahrungen

Triollet's (Rép. de Pharm., 1898, 145) in Berücksichtigung zu ziehen. Dieser Forscher fand nämlich, daß die Blutkörperchen, wenn sie mit destillirtem, d. h. mit nahezu chemisch reinem Wasser zusammengebracht werden, sich aufblähen und sphärische Gestalt annehmen. Schließlich tritt Entfärbung derselben ein, indem das Hämoglobin in dem Wasser gelöst wird. Der gleiche Vorgang findet in 0·6 procentiger Kochsalzlösung statt, während eine solche, die 0·7 Procent Natriumchlorid enthält, die Blutkörperchen unverändert läßt. Da Lösungen mit höherem Kochsalzgehalt ebenfalls zerstörend auf die Blutkörperchen einwirken, erscheint nur die 0·7 procentige Lösung geeignet, als künstliches Serum zu dienen. Nach Professor Mayet können zur Darstellung künstlicher Sera noch die folgenden Salze verwendet werden: Natriumbicarbonat, Natriumsulfat, Magnesiumsulfat und neutrales Natriumphosphat.

Die Sterilisirung der zu Injectionen verwendeten Salzlösungen hat in vollkommen bleifreien Glasgefäßen zu geschehen, da nach einem durch eine Injection künstlichen Serums veranlaßten Vergiftungsfalle Chevretin durch eine Reihe von Versuchen feststellte (Journ. de Pharm. et de Chim., 1897, V, 566), daß physiologische Kochsalzlösung beim Erhitzen auf 120° durch 20 Minuten aus verschiedenen bleihaltigen Glaskolben Blei aufnehme, welches in den Lösungen nachgewiesen werden konnte. Die Vergiftungserscheinungen nach Injectionen mit solchem Serum sind umso schwerere, als hierbei das entstandene Bleichlorid direct in die Blutbahn gelangt.

Gibert und Carrien berichten über die Behandlung von drei schweren Fällen von Dysenterie mit 0·7procentiger Kochsalzlösung (La semaine médic., 1897, Nr. 4). Es wurden jedesmal 500 Cbcm. der physiologischen Kochsalzlösung injicirt und die Injectionen in ein- bis mehrtägigen Intervallen wiederholt. Als unmittelbarer Effect zeigte sich die Hebung des Blutdruckes und Erhaltung desselben auf der erreichten Höhe, was von großer Bedeutung ist, da bekanntlich das Absinken des Blutdruckes oft in erster Linie den Tod bei

Dysenterie verursacht. Es wurde ferner durch die Serum-injection die Nierenthätigkeit und die Hautperspiration angeregt, wodurch die septischen Producte aus dem Organismus rascher ausgeschieden wurden. Die intestinalen Störungen, wie die Zahl und Beschaffenheit der Stühle, sowie die sie begleitenden Schmerzen werden allerdings in keiner Weise beeinflußt. Die Autoren schreiben die endliche Genesung in zwei Fällen trotzdem den wiederholten Kochsalzinjectionen zu, während im dritten Falle, in welchem die später vorgenommene Autopsie zahlreiche ausgebreitete Ulcerationen im Darme aufdeckte, nur eine Hinausschiebung des letalen Ausganges erzielt werden konnte.

Waelsch hat an der Prager dermatologischen Klinik Versuche mit der Abortivbehandlung der venerischen Bubonen mittelst Injectionen von physiologischer Kochsalzlösung angestellt (Wiener medicinische Presse, 1898, Nr. 17), aus welchen sich ergibt, daß letztere ebenso wirksam sind, wie die Injectionen von Queckſilberpräparaten, antiseptischen Lösungen ꝛc. Es wurden im Niveau des fluctuirenden Antheils des Bubo, nachdem vorher durch Aspiration der Eiter entleert worden war, 1—2 Cbcm. der physiologischen Kochsalzlösung und außerdem in die Drüsensubstanz in mehreren Einstichen 2—6 Cbcm. injicirt, worauf die Gegend mit einer in Liquor Burowii getauchten Compresse bedeckt wird. Es verschwinden noch am selben Tage die Schmerzen, der Eiterungsproceß kommt zum Stillstand und es verkleinert sich rasch der Drüsentumor. Von 25 Fällen wurden 20 im Zeitraum von 15 Tagen geheilt, während bei 5 Fällen noch chirurgisch vorgegangen werden mußte.

Eberhart (LXX. Versammlung der Naturforscher und Aerzte zu Düsseldorf, September 1898; Referat: Wiener medicinische Wochenschrift, 1899, Nr. 3, S. 122) empfiehlt zur Behandlung des Puerperalfiebers, vornehmlich der septischen Form, die Infusion von 0·6procentiger Kochsalzlösung (1 Liter). Das Verfahren wirkt auf die Diurese und werden einerseits mit dem Harne Bakterien und ihre giftigen Stoffwechselproducte ausgeschieden, andererseits ge-

langen die im Blute kreisenden septischen Stoffe nicht in zu starker Concentration in die Niere.

Roger und Batray (Lyon médic., 1899, 29. Jänner) retteten in einem Falle von Coma diabeticum den Kranken durch reichliche Injection von 0·7procentiger Kochsalzlösung. Die Behandlung dürfte nur bei vollständigem Intactsein der Nieren Erfolg haben, doch ist sie in allen Fällen zu versuchen. Bei drohendem Coma werden subcutane Injectionen, bei vorhandenem Coma intravenöse Injectionen vorgenommen.

Cholmogoroff führte mit Erfolg bei großen Blutverlusten während und nach der Geburt physiologische Kochsalzlösung per rectum oder subcutan ein.

Tommasoli beobachtete seit einigen Jahren gute Erfolge von den Injectionen mit einem aus Natriumchlorid und Natriumbicarbonat dargestellten Serum bei solchen Hautkrankheiten, welche als chronische, infectiöse Intoxicationen oder als Autointoxicationen zu betrachten sind und tritt warm für die Verwendung des gleichen Serums bei ausgedehnten, schweren Verbrennungen ein. (Monatshefte für praktische Dermatologie, 1897, XXV, S. 57). Er erzielte bei zwei derartigen Fällen durch Einspritzung von täglich 250—500 Cbcm. obigen Serums unter die Haut ermuthigende Resultate, welche durch verschiedene Thierversuche bestätigt worden sind.

Chéron verwendet die folgende Lösung als Serum bichloruré (Serum bichloratum Chéron) zu Einspritzungen bei Syphilis:

Rp. Hydrargyri bichlorati 0·50,
Natrii chlorati,
Acidi carbolici $\overline{aa}$ 2·0
Aquae dest. sterilis. 200·0.

Zur Entgiftung bei gastrointestinalen Infectionen (Cholera infantum) und auch bei anderen Infectionskrankheiten benützt man entweder die einfache physiologische Kochsalzlösung

oder eine Lösung nach den folgenden von Chéron oder von Hayem angegebenen Vorschriften:

Rp. Natrii sulfuric. 8·0,
Natr. chlorat. 2·0,
Natr. phosphoric. 4·0,
Acid. carbol. liquef. 1·0,
Aqu. dest. sterilis. 1000·0.
Chéron'sches Serum.

Rp. Natr. sulfuric. 10·0,
Natr. chlorat. 3·0,
Aqu. dest. sterilis. 1000·0
Hayem'sches Serum.

Erwachsene erhalten 100·0 der Lösung subcutan oder 500·0 intravenös, bei Kindern benöthigt man zur subcutanen Injection 30·0.

Barbier infundirt von der physiologischen Kochsalzlösung bei Cholera infantum dreimal täglich je 30·0 (Méd. mod., 1896); er injicirt ferner 1—2mal täglich je 3—5·0, wenn chronische Erkrankung mit Symptomen der Prostration vorliegt. Die Lebensfunctionen kleiner, schwacher, frühgeborener Kinder werden durch tägliche Injectionen von 2—3·0 des künstlichen Serums angeregt; man hat mit denselben auszusetzen, wenn die Functionen normale geworden sind, und muß damit wieder beginnen, wenn keine Gewichtszunahme mehr stattfindet.

Marfan wendet bei Cholera infantum subcutane Injectionen der folgenden Formel an:

Rp. Aqu. dest. sterilis. 300·0,
Natr. chlorat. 2·10,
Coffeïn. citric. (vel benzoïc.) 0·75.

Wecker, welcher künstliches Serum nach Chéron'scher Formel anwendete (Ophthalmologische Klinik, 1898, Nr. 13) hatte sowohl bei toxischen Amblyopien, wie bei Alkohol-

amblyopien, bei Vergiftungen mit Schwefelkohlenstoff gute Erfolge aufzuweisen, indem er tägliche Injectionen von 50 bis 100·0 machte. Bei der Queckſilberbehandlung der Krankheiten des Uvealtraktes und der davon abhängigen Störungen des Glaskörpers, namentlich bei der Inunctionsbehandlung mit gleichzeitigen Injectionen von Pilokarpin erwieſen ſich tägliche Injectionen von 20—50·0 künſtlichem Serum als vorzüglich unterſtützendes Mittel. Baſſi (Gazz. degli osped., 1896, Nr. 38) behandelte ſchwere Pneumonie mit intravenöſen Einſpritzungen von künſtlichem Serum und verzeichnete gute Erfolge damit. Ebenſo erzielte Delearde (La presse médicale, 1898, Nr. 56) durch ſubcutane Anwendung von 500 Cbcm. künſtlichen Serums bei Colica saturnina raſche Erfolge.

Schücking (Therapeutiſche Monatshefte, 1899, December und Deutſche mediciniſche Wochenſchrift, 1899, Nr. 19, S. 307) verwendete bei acut entſtandenen, lebenbedrohenden Anämien das von de Haën hergeſtellte Natriumſaccharat in 0·033procentiger Löſung (mit eventuellem Zuſatz von 0·003—0·015 Procent Calciummonoſaccharat) nebſt einer 0·6procentigen Kochſalzlöſung mit eclatantem Erfolge. Die Löſung wird, nachdem ſie auf Körpertemperatur erwärmt wurde, an drei verſchiedenen Körperſtellen entweder ſubcutan injicirt (Geſammtmenge 250 Cbcm.) oder aber zu 250 bis 330 Cbcm. in die rechte Vena mediana transfundirt. Das Natriumſaccharat ſoll einen toniſirenden Einfluß auf das Herz ausüben. Nach einem Falle des Autors erweiſt ſich die Infuſion einer Natriumſaccharatlöſung auch bei urämiſchen und ſeptiſchen Zuſtänden als ein ſehr wirkſames Heilmittel.

Ein künſtliches Serum, welches eine 2procentige Löſung von neutralem Natriumphosphat darſtellt, wird anämiſchen Perſonen nach einer Operation täglich eingeſpritzt.

Schirrn (Gazz. degli osped., 1899, S. 1308) injicirte längere Zeit hindurch täglich je 10 Cbcm. einer $2^1/_2$procentigen Löſung von ſaurem phosphorſaurem Natrium in drei Fällen von Chloroſe. In den zwei Fällen, in welchen Poikilocytoſe

bestand, nahmen die rothen Blutkörperchen rasch ihre normale Form an. Es nahm die Zahl der Erythrocyten rasch zu, während der Hämoglobingehalt eine nur langsame, geringe Steigerung zeigte.

Das sogenannte Serum gelatinosum besteht aus 5·0 weißer Gelatine, welche in 200 Cbcm. einer 0·7procentigen Natriumchloridlösung gelöst sind. Die Lösung wird in zugeschmolzenem, bleifreiem Glaskölbchen bei 120° sterilisirt. Vor der Anwendung verflüssigt man die erstarrte Masse bei 37° im Wasserbade. Dieses künstliche Serum wird bei Schlagadergeschwülsten subcutan angewendet, und bei Neubildungen in der Blase mit Hilfe eines Katheters in die Blase eingespritzt.

Jacquin (Gaz. des Hôpitaux, 1900) behandelte Geisteskranke mit künstlichem Serum, dem entsprechende Heilmittel zugesetzt waren. Diese Methode soll in solchen Fällen, in welchen die Geistesstörung mit Infectionen durch Mikrobien oder mit Vergiftungen, z. B. durch Alkohol ꝛc. in Zusammenhang steht, erfolgreich sein.

Die medicamentösen Sera, Sera medicamentosa, sind Lösungen von Arzneimitteln im Blutserum von Hausthieren, welches Serum normale genannt wird.

Berlioz wendet bei Tuberculose folgende Lösungen an, welche rectal zu je 30·0 pro die eingeführt werden:

Seroguajakol = Normalserum + Guajakolphosphit;

Seroarsenik = Normalserum + Natriumarsenit.

Lister stellte ein kräftig antiseptisch wirkendes Serosublimat, Serum sublimatum, dar, indem er 50—100 Theile möglichst defibrinirtes Serum mit 1 Theile Sublimat versetzte. Diese 1—2procentige Flüssigkeit sowie daraus dargestellte Lamellen, welche durch vorsichtiges Abdunsten bei niederen Wärmegraden mit einem Gehalte von 10 Procent Quecksilberchlorid gewonnen werden, dienen zu subcutanen Injectionen, sowie zur Imprägnirung von Verbandstoffen.

Ein steriles Serum von Pferden oder von Kühen, dem keinerlei Medicamente zugefügt sind, wurde in der Universitäts-Kinderklinik zu München (Professor v. Ranke), einem

Berichte von Reinach zu Folge, zu 10—20 Cbcm. erfolgreich Säuglingen unter die Haut gespritzt, die an Cholera infantum litten. Die Injectionen mit reinem Blutserum bewirken eine starke Verdünnung des eingedickten Blutes des Kranken und sind von keinen schädlichen Nebenwirkungen begleitet, wodurch sie sich vortheilhaft von den in solchen Fällen üblichen Kochsalzinfusionen unterscheiden. Das einverleibte Serum führt ferner auch dem Organismus, welcher durch den Magendarmcanal Nährstoffe nicht mehr resorbiren kann, auf anderem Wege Eiweiß zu und besitzt wahrscheinlich zugleich Bestandtheile, welche auf den Stoffwechsel direct belebend einwirken. Das Serum ist nach der üblichen Sterilisirung zwischen 55 und 60° in Fläschchen wie das Diphtherieheilserum aufzubewahren.

Magnant benützte jene seröse Flüssigkeit, welche sich in den durch Cantharidenpflaster erzeugten Blasen vorfindet, nachdem sie längere Zeit hindurch auf 70° erwärmt worden war, zu Injectionen, um schlecht aussehende Wunden und Geschwüre zur Heilung zu bringen.

Schleich (Neue Methoden der Wundheilung, Berlin 1899) verwendet Rinderserum zur Herstellung seines Zinkserums, Glutolserums und der Serumpaste. Sterilisirtes Ochsenblutserum wird mit der halben Gewichtsmenge feingepulverten Zinkoxydes gemischt, die Masse zum Trocknen auf Glasplatten gestrichen, das getrocknete Pulver sodann mit Hobeln abgeschabt und in Schalen gesammelt, hierauf fein gepulvert und in einem Thermostaten bei 75° 12 Stunden hindurch sterilisirt. In dieser Form kann es aus jeder Apotheke bezogen werden als Zincum serosum sterilisatum Schleich.

Verreibt man 100·0 dieses Zinc. seros. steril. mit 50·0 steriler, 10procentiger Gelatinelösung und fügt man je 20·0 Schleich'scher Wachspaste, Peptonpaste und eine aus 0·2 Kampfer hergestellte Kampferemulsion, sowie endlich 5 Tropfen Lysol hinzu, so hat man Schleich's Serumpaste.

Durch Mischen von Glutol und sterilisirtem Zinkserum erhält man Schleich's Pulvis seros. sterilis. c. Glutol.

Schleich wendet seine Serumpaste an bei acuter und chronischer Hautentzündung, Wundeczem, Verbrennung zweiten Grades, Intertrigo und Furunculose, dagegen das Glutolserum als Wundpulver für inficirte, beschlagene, nekrosenhaltige Wunden und Wundhöhlen.

Ein unter dem Namen Serolin nach in Frankreich patentirtem Verfahren dargestelltes Product, das durch Einwirkung von 2—5 Theilen wässeriger, 40procentiger Formaldehydlösung auf 1000 Theile Blutserum gewonnen wird, dient zum Ueberziehen anatomischer Präparate, zum Wasserdichtmachen von Geweben ꝛc.

Als Organosera werden in neuerer Zeit Lösungen von Organextracten in Rinderserum in den Handel gebracht.

Luton (Les nouveaux remèdes, 1898, 118) benützte mit Erfolg bei Psoriasis ein künstlich dargestelltes Serum, der folgenden Zusammensetzung als Injection (zu 1 Cbcm.):

10procentige Natriumphosphatlösung 75·0,
20procentige Wasserstoffsuperoxydlösung 25·0.

Hier sei auch das Milchserum erwähnt, welches Lerebouilet (Gazette hebdomadaire, 1899, 23. Juli) auf Grund eigener, erfolgreicher Versuche und solcher von Gimbert bei folgenden Krankheitszuständen empfahl: 1. Einfache, nach Blutverlusten entstandene Anämie; 2. Chlorose und secundäre Anämien; 3. Neurasthenie. Es werden durch Wochen oder Monate hindurch 5—25 Cbcm. injicirt. Nach Bedarf kann man dem Milchserum auch andere Arzneimittel, wie z. B. Arsen ꝛc., zusetzen.

XI. Lepra.

Die Lepra (Elephantiasis Graecorum, Aussatz, Krim'sche Krankheit) galt bis vor Kurzem noch als eine

unheilbare Krankheit. Von Alters her wurde im Allgemeinen angenommen, daß dieses Leiden ansteckend sei und auch vererbt werden könne. Durch die im Jahre 1882 erfolgte Entdeckung des Bacillus Leprae durch den Norweger Armauer-Hansen, welche Neisser bestätigen konnte, war der infectiöse Charakter dieser Krankheit wissenschaftlich klargelegt. Als Bestätigung der leichten Uebertragbarkeit dieser Krankheit seien die Untersuchungen Klingmüller's und Weber's (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897) über das Vorkommen des Leprabacillus angeführt, welche ergaben, daß diese Mikroorganismen im Blute, im Inhalte künstlich erzeugter Blasen, in Hautschuppen und überhaupt in den obersten Schichten der Epidermis, endlich im Schweiß der Leprösen vorhanden sind. Von Bordoni-Ufreducci, Babes, Levy, Czaplewski, Sanarelli, Spronck u. A. wurden gleichfalls Mikroorganismen aus Leprafällen reingezüchtet, die vielleicht Abarten des Hansen'schen Bacillus darstellen. Der in den Lepraknoten aufgefundene Leprabacillus hat die Größe des Tuberkelbacillus und enthält, wie dieser, nach Untersuchungen Unna's, sowie Schweinitz' und Dorset's, in seinem Körper Fett. Wie bei der Tuberculose erklärt sich auch bei dem Aussatze hieraus der langsame Verlauf der von diesen Mikroorganismen hervorgerufenen Krankheit, da einestheils die Bakterienproducte außerordentlich schwierig an das umliegende Gewebe abgegeben werden können, anderentheils die Bakterien durch ihre Fettschutzhülle sich als sehr widerstandsfähig gegenüber den natürlichen Heilkräften des Organismus erweisen. Die Behandlung der Aussätzigen (Sondersiechen) beschränkte sich in früheren Zeiten darauf, daß man durch Isolirung und Unterbringung der Kranken in Aussatzspitälern (Leproserien) der Verbreitung des Leidens eine Grenze zu setzen suchte. Von den zahlreichen, innerlich und äußerlich angewandten Mitteln, von der Regelung der Diät, Pflege der Haut durch Bäder 2c. wußte man, daß keine durchgreifende Besserung zu erwarten sei. Umsomehr klammerte sich der Volksglaube an die Wirksamkeit übernatürlicher und

geheimnißvoller Mittel und es ist jedenfalls merkwürdig, daß dem Blute unschuldiger Kinder, welches die höchste Reinheit bedeutete, die Kraft zugeschrieben wurde, den Aussatz, das Unreine, zu heilen, nachdem in unserer Zeit die Bedeutung eines Theiles des Blutes, nämlich der Sera immunisirter Thiere für die Zwecke der Heilung durch exacte wissenschaftliche Forschung offenbar gemacht worden ist. Auch für die Lepra scheint jetzt, wenn die Zeichen nicht trügen, das Stadium der Unheilbarkeit überwunden zu sein, seitdem im Jahre 1895 Dr. Juan de Dios Carrasquilla der medicinischen Nationalakademie zu Santa Fé de Bogotá (Columbien) die erste Mittheilung über die erfolgreiche Behandlung der Lepra mit dem von ihm dargestellten Lepraheilserum machte. Das Verfahren zur Gewinnung des letzteren ist das folgende: Erwachsenen und noch ziemlich kräftigen Leprösen wird durch Aderlaß Blut in der Menge von 100—250 Cbcm. entnommen und dieses, unter Berücksichtigung der modernsten antiseptischen Cautelen, in kleine Kolben aufgefangen. Man läßt diese Kölbchen, nachdem sie gut verschlossen wurden, an einem vor Licht geschützten Orte bei einer 15° nicht übersteigenden Temperatur durch 12—24 Stunden stehen. Nach Ablauf dieser Zeit hat sich das Serum abgetrennt und wird es, ohne die Flüssigkeit aufzurütteln, vorsichtig in ein Becherglas gebracht. Das frische Serum wird entweder einem jungen, gut constituirten und mittelmäßig fetten Pferde eingeimpft oder behufs Conservirung ohne Zersetzung, mit Kampfer versetzt, in einer desinficirten gut verschlossenen Flasche an einem vor Licht und Wärme geschützten Ort aufbewahrt. Zur Injection wird vorzugsweise die Stelle des Schulterblattes gewählt, es kann aber hierzu auch jede andere Stelle benützt werden. Die geringste Einzeldosis, welche Carrasquilla injicirte, betrug 15 Cbcm., nach welcher noch keine Reaction auftrat. Es erwies sich als am vortheilhaftesten, kleinen Thieren im Mittel 15 Cbcm., Pferden mittleren Schlages 30—45 Cbcm. und großschlächtigen Pferden 60 Cbcm. zu injiciren. Die Reaction, welche hierauf bei den Thieren erfolgt, äußert

sich in starkem, drei Tage anhaltendem Durst, in Pulsbeschleunigung ohne wesentliche Temperaturerhöhung und in herabgemindertem Appetit. Nach fünf Tagen sind die Pferde gewöhnlich zum Normalstande zurückgekehrt. Eine neuerliche Injection wird jedoch nicht sogleich nach diesem Termine, sondern zehn Tage nach der ersten Einspritzung vorgenommen, worauf man nach weiteren zehn Tagen die dritte Injection folgen läßt. Nach dem neuerlichen Ablauf von zehn Tagen läßt man zur Ader und injicirt. In dieser Reihenfolge wird weiter eingespritzt und jeden Monat zur Ader gelassen. Die Pferde werden hierdurch keineswegs geschädigt und man erhält stets heilkräftiger werdende Sera. Der Aderlaß wird vorzugsweise an der Vena jugularis vorgenommen, und zwar gegen das untere Drittel des Halses zu in der Rinne, welche sich zwischen der Trachea und den Muskeln befindet. Unter Einhaltung absoluter Asepsis fängt man das Blut in einem Pokal auf und verfährt man hierbei am besten nach Nocard-Roux' oder nach der Koch'schen Methode. Die Menge des entnommenen Blutes schwankt bei mittleren Pferden zwischen 1 und $1^1/_2$ Liter. Da das Pferdeserum vom Blutkuchen bekanntlich erst nach längerer Zeit sich trennt, läßt man bis zum Abziehen des ersteren 48 Stunden verstreichen und verfährt hierbei ganz in derselben, durch die Asepsis bedingten Weise sowie mit Berücksichtigung des Schützens vor Licht und Wärme, wie oben bei Bereitung des menschlichen Serums angegeben wurde. Zur unveränderten Aufbewahrung des Serums wird dasselbe, nachdem etwas Kampfer oder eine Spur Carbolsäure zugegeben wurde, in 10 Cbcm. fassende Fläschchen gebracht, welche mit passendem Kautschukstopfen verschlossen und mit dunkelgefärbtem Papier umhüllt werden.

Carrasquilla spritzt nun dieses Serum, dessen Brauchbarkeit, beziehungsweise Unschädlichkeit vorher durch Injectionen an Meerschweinchen oder Kaninchen und durch das Nichtauftreten irgendwelcher pathologischer Erscheinungen festgestellt wurde, Leprösen in der Menge von 1—5 Cbcm.

je nach ihrer Constitution, ihrem Alter und ihrer Empfindlichkeit ein. Gewöhnlich tritt nach der ersten Einspritzung keine Reaction ein. Gleichviel, ob die im nachfolgenden beschriebene Reaction statthat oder nicht, ist die zweite Injection nicht vor drei bis fünf Tagen zu appliciren. Am häufigsten beobachtet man die Reaction nach der dritten oder vierten Einspritzung, manchmal nach der fünften oder sechsten, sehr selten jedoch nach der ersten oder zweiten Einspritzung. Diese Reaction tritt mit einzelnen beständigen, den »normalen« Erscheinungen, bei allen Kranken auf, während andere Symptome hierbei nur als »zufällige« vorkommen.

Die Symptome der »normalen« Reaction sind die folgenden: 2—6 Stunden nach Application des Serums überkömmt den Kranken ein allgemeines Mattigkeits- und Frostgefühl, welches von Durst, Kopfschmerzen, Kaltwerden der Extremitäten, schlechter Laune 2c. begleitet ist. Nach ein- bis zweistündiger Dauer dieses Zustandes beginnt die zweite, die sogenannte Fieberperiode: unter Zunahme des Durstes und der Kopfschmerzen erhöht sich die Temperatur auf 38 und 39°, nicht selten auf 40—41°. Der Patient wird so schwach, daß er das Bett hüten muß. Der Puls ist beschleunigt (110—120 Schläge in der Minute), zeitweise stellt sich Schlaflosigkeit, bald darauf wieder Somnolenz und Schwindelgefühl ein. In der darauffolgenden dritten Reactionsperiode tritt starker Schweißausbruch ein und nach einigen Stunden Schlafes erholt sich der Kranke vollständig von dem durchgemachten Anfalle. Die Dauer der zwei ersten Reactionsperioden ist nicht selten eine etwas längere.

Als Erscheinungen der »zufälligen« Reaction, welche öfter nach der normalen erfolgt, führt Carrasquilla Schmerzen in den Muskeln und Gelenken an, welche an acuten Muskel- und Gelenkrheumatismus erinnern, ferner Neuralgie, Urticaria, polymorphes Erythem, welche Symptome jedoch nur temporär hervortreten und dann vollständig ohne Folgezustände verschwinden. Ziemlich selten tritt bald nach der Injection eine mehrere Minuten andauernde Asphyxie ein,

nach deren Schwinden der Kranke sich von neuem ganz wohl fühlt.

Von unangenehmen Nebenerscheinungen stellen sich manchmal Schmerzen an den Injectionsstellen und den nächstgelegenen Körperpartien ein, so daß der Kranke auf der betreffenden Seite nicht liegen kann. Zur Vermeidung dieses Uebelstandes versuchte Carrasquilla das Serum innerlich zu verabreichen, welche Maßnahme in dem einen angestellten Falle von ausgezeichnetem Erfolge begleitet war. Der betreffende Kranke bekam zwei Mal in der Woche 2·5—3 Cbcm. Serum per os. Gleichzeitig wurde einem anderen Kranken je 1 Cbcm. des Serums injicirt. Die Reactionserscheinungen zeigten sich bei ersterem Kranken erst nach der zweiten Eingabe, während der Patient, welchem das Serum injicirt wurde, bereits nach der ersten Einspritzung reagirte. Durch Verstärkung der Einzelgaben auf 5 Cbcm. in der zweiten Woche traten nun auch bei ersterem Patienten die typischen Reactionen auf und der Krankheitszustand desselben besserte sich sogar in bedeutenderem Maße als bei anderen Kranken. Carrasquilla beschreibt ausführlich die Veränderungen, welche sich bei der serotherapeutischen Behandlung der Lepra im Krankheitsbilde ergaben; so führt er an, daß das Gefühl mehr oder weniger schnell wieder hergestellt werde, daß die Flecken abschuppen und die Oedeme verschwinden. Es erweichen und ebnen sich die Knoten, worauf sie durch Resorption, Desquamation oder durch Eiterung unter Zurücklassung von Narben verschwinden. Ebenso vernarben die Schleimhautgeschwüre ꝛc. Die verlorene Sehkraft, das Geruchs- und Geschmacksvermögen kehrte bei verschiedenen Kranken wieder, ebenso die physiologischen Erscheinungen, welche mit der Pubertät zusammenhängen. Mit dem Verschwinden der Oedeme verliert das Gesicht einen guten Theil seiner Aufgedunsenheit und Röthe. Indem Appetit, Schlaf, Verdauung und Bewegungsfähigkeit sich wieder einstellen, werden die Kranken zufrieden und beginnen zu hoffen, von der bisher als unheilbar angesehenen Krankheit befreit zu werden.

Auf Grünfeld's Veranlassung (Lepra-Conferenz, 1897, Bd. III) nahm die Firma E. Merck, Darmstadt, die Darstellung des Lepraserums nach dem von Carrasquilla angegebenen Verfahren in die Hand, indem sie primäres Serum von Leprakranken, welches Grünfeld aus Rostow am Don (Südrußland) eingesandt hatte, Pferden einspritzte. Grünfeld war es ein Leichtes, genügende Mengen des aus dem Blute von Lepröse stammenden Serums sich zu verschaffen, da im Volke Südrußlands die Meinung verbreitet ist, daß das unreine Blut der Aussätzigen aus dem Körper zu schaffen sei und die Kranken ihn sehr dringend um eine Blutentnahme baten.

Merck konnte die Beobachtungen Carrasquilla's an Pferden, welchen das Serum Leprös injicirt worden war, in jeder Hinsicht bestätigen.

Grünfeld hat hierauf mit dem von den immunisirten Pferden gewonnenen Serum bei Behandlung einiger Leprös im Gebiete der Don'schen Kosaken bemerkenswerthe Erfolge erzielt. Er konnte bald nach Beginn dieser Behandlung eine Felderung der Haut, später Schuppenbildung constatiren, die Oedeme am Gesicht und an den Extremitäten gingen erheblich zurück, die Geschwüre heilten entweder gänzlich oder nahmen an Umfang bedeutend ab und waren in der Heilung begriffen. Dieser Autor spritzte zu Beginn der Behandlung 2 Cbcm. ein und stieg allmählich zu Injectionsdosen von 9 Cbcm. Auch er konnte feststellen, daß die Kranken die Einspritzungen im Allgemeinen gut vertrugen und daß kein einziges Mal Abscesse gebildet wurden. Die Veränderungen, welche nach Carrasquilla's Beobachtungen im Vorhergehenden geschildert wurden, begannen bald einzutreten. Nach sechsmonatlicher Behandlung hatte sich der Allgemeinzustand der Patienten erheblich gebessert und hielt diese Besserung auch an (1898).

Nach Pickardt (Berliner klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 12, S. 268 ff.) wurde im Aussätzigenasyl Jesuhilfe zu Jerusalem das Serum Carrasquilla's erfolglos angewandt.

Dehio (St. Petersburger medicinische Wochenschrift, 1898, Nr. 24) bereitete sich das Lepraserum durch Uebertragung auf ein Pferd selbst und sah von demselben gar keinen Erfolg.

Die Berichte, welche von einigen Forschern auf der Lepraconferenz zu Berlin, October 1897, erstattet wurden, lauteten für die Methode Carrasquilla's nicht so günstig.

Nach Hallopeau wurde das Serum in Paris in ausgedehntem Maße, jedoch ohne günstige Resultate angewandt. Das Gleiche war nach Alvarez in Honolulu der Fall.

Abraham und Hermann (Lepraconferenz Berlin, 11.—16. October 1897; Vereinsbeilage der Deutschen medicinischen Wochenschrift, 1897, Nr. 32, S. 235) mischten den Saft von Lepromen mit Kochsalzlösung und spritzten dieses Gemenge bis zehn Mal Pferden ein. Das Serum dieser Thiere wurde dann an drei Leprapatienten mit gutem Erfolge versucht.

Ebenso konnten Abraham und Heinrich mit einem von Carrasquilla's Methode etwas abweichend dargestelltem Serum in einem Falle ein ermuthigendes Ergebniß verzeichnen.

Auch Buzzi (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, S. 672) berichtete über einen Fall, einen Knaben von 15 Jahren betreffend, der nach viermonatlicher Behandlung mit dem Serum deutliche Besserung zeigte.

Dornblüth (Aerztliche Monatsschrift, 1900, Heft 2) und Lee (Indian medical Gazette, 1900, Nr. 5) constatirten, ersterer bei Lepra tuberosa, letzterer bei tuberculöser Lepra durch die Serumbehandlung ein rasches Verschwinden der bedrohlichen Symptome des Aussatzes.

Wenn auch bei der oberwähnten Lepraconferenz ausgesprochen wurde, daß die Serumtherapie der Lepra bisher noch nicht von Erfolg begleitet gewesen sei, sind die Resultate, welche einige Forscher mit dieser Methode erzielten, da-

nach angethan, zur weiteren Verfolgung dieses Weges aufzumuntern.

Chapin (Medic. Record, 1899, Nr. 1) versuchte die Lepra mit Erysipeltoxin zu heilen, jedoch mit negativem Erfolge, da der lepröse Proceß in keiner Weise beeinflußt wurde.

Soonetz (St. Petersburger medicinische Wochenschrift, 1899, Nr. 16) fand, daß die Wirkung einiger Bakterienproteïne und der Deuteroalbumose auf lepröse Neubildungen eine dem Carrasquilla'schen Serum und dem Tuberculin ähnliche sei und räth er zu weiteren Versuchen in dieser Richtung.

XII. Lyssa, Tollwuth (Rabies).

Nach Plinius' Berichten mußte im grauen Alterthume der von einem Hunde gebissene Mensch, um geheilt zu werden, einen Theil des wüthenden Thieres essen, oder er mußte wenigstens ein Stückchen von einem anderen Hunde auf die gebissene Stelle auflegen. Dieses, auf theokratische, mystische Ideen sich stützende Verfahren, welches der Idee der Isotheraphie nahe verwandt ist, wird seit jeher in China angewandt und findet sich auch in den Arzneibüchern unserer Vorväter des XVI. und XVII. Jahrhunderts verzeichnet. Die Forschungen unserer Zeit haben die wichtige Entdeckung zu Tage gefördert, daß in der That einem Theile des wuthkranken Thieres gewisse Eigenschaften zukommen, durch welche Schutz vor der Tollwuth, Hundswuth, Lyssa, Rabies canina, erzielt werden könne. Diese Erfahrungen wurden trotz des Umstandes gesammelt, daß bisher der specifische Erreger der Hundswuth unbekannt geblieben ist. In jüngster Zeit haben Puscarin und Popesco (Acad. des sciences, 1899, 13. März) im Nervensystem von an Lyssa zu Grunde

gegangenen Thieren stärkekörnchenähnliche Gebilde gefunden, welche sich als Anhäufung zahlreicher kleiner, stellenweise kolbig angeschwollener Bacillen herausstellten und ihrer Anordnung nach an den Strahlenpilz (Actinomyces) erinnerten, wenngleich im Centrum kein Mycel zu sehen war. Ueber die Züchtung dieser Mikroorganismen wurde bisher nichts bekannt gemacht. Sollte mittelst Reinculturen derselben die Hundswuth von Thier zu Thier übertragen werden können, so müßte man diese Lebewesen als die Erreger dieser Krankheit ansprechen.

Pasteur konnte nachweisen, daß durch Einbringung von Nervensubstanz eines wüthenden Thieres unter die dura mater mit Sicherheit Lyssa hervorgerufen werden könne. Seine eingehenden Untersuchungen über das Virus der Hundswuth machten ihn mit der wichtigen Thatsache bekannt, daß das Virus mittelst Durchleitung (Passage) durch den Körper verschiedener Thiere in der Stärke seiner Wirksamkeit verändert werden könne. So wurde die Giftigkeit desselben beim Hindurchleiten durch den Körper des Affen stark geschwächt, durch das Passiren des Kaninchenkörpers dagegen wesentlich erhöht. Die Abschwächung des Virus erfolgte auch bei der Austrocknung desselben. Auf dieses Verhalten hin gründete Pasteur seine Methode der Schutzimpfung gegen Hundswuth (traitement pastorien préventif contre la rage), welche er, nachdem er sich von ihrer Wirksamkeit an Thieren vollkommen überzeugt hatte, mit ausgesprochenem Erfolge beim Menschen zur Anwendung brachte. Gegenwärtig wird dieses Verfahren in zahlreichen Städten des europäischen Continents, Amerikas 2c. in der ursprünglichen von Pasteur angegebenen Weise oder mit mehr oder minder wesentlichen Veränderungen ausgeübt. Der Gang der Methode ist folgender: Um ein möglichst virulentes Virus von bestimmter gleichmäßiger Incubationszeit (virus de passage) zu gewinnen, nimmt man als Ausgangspunkt das Gift eines wüthenden Hundes und überträgt es in langer Reihe von Kaninchen zu Kaninchen. Die Entnahme desjenigen Giftes, welches die geeignete

Stärke erreicht hat, aus dem soeben der Infection erlegenen Thiere erfolgt derart, daß man den Cadaver in der entsprechenden Lage auf einer Platte befestigt und sodann dessen medulla oblongata und Rückenmark mit größter Vorsicht vermittelst sterilisirter Instrumente freipräparirt. Die Substanz wird in Stücke von 5—6 Cm. Länge zerschnitten, welche in sterilisirten, etwa litergroßen Glasgefäßen, deren Boden mit Stückchen von Aetzkali bedeckt ist, aufgehängt werden. Vorher wurde noch, um sich von der Keimfreiheit der Markstückchen zu überzeugen, wodurch man einer etwaigen Infection vorbeugt, jedem zur Trocknung bestimmten Markstücke ein Theilchen entnommen und werden dieselben zum eventuellen Aufkeimen von Mikroorganismen einzeln in Bouillon gebracht. Im Falle des Aufgehens einer Cultur wird das dem Theilchen entsprechende Markstück vernichtet. Die mit Nummern ꝛc. bezeichneten Gefäße, welche die als keimfrei befundenen Markstücke enthalten, werden zur Trocknung der letzteren in einem dunkeln Raum, in welchem die constante Wärme von 23° herrscht, gebracht. Die Emulsionen dieser Rückenmarkstückchen zeigen je nach der Dauer der Trocknung einen bestimmten Grad der Abschwächung. Ein Virus z. B., welches 1—4 Tage in obiger Weise getrocknet wurde, besitzt noch die Fähigkeit, die Hundswuth in 7 Tagen zum Ausbruch zu bringen. Ein 5 Tage hindurch getrocknetes Mark erzeugt die Erscheinungen später, während ein solches, welches 12 bis 14 Tage lang getrocknet wurde, seine Schädlichkeit vollständig eingebüßt hat. Indem Pasteur nun Hunden täglich 1—2·0 Emulsion des getrockneten Rückenmarkes, und zwar vom 14 Tage lang getrockneten beginnend und bis zum eintägigen oder bis zum frischen Mark fortschreitend, einspritzte, konnte er nicht nur einen Schutz der Thiere gegen die nachträgliche Infection mit Lyssa erzielen, sondern es konnte auch der Ausbruch der Krankheit in dem Fall verhütet werden, wenn dieses Verfahren bald nach der Infection durch den Biß wüthender Hunde eingeleitet wurde.

Bei Uebertragung dieses Verfahrens auf den Menschen stellte sich bald die Nothwendigkeit etwas rascheren Vorgehens heraus. Bei schweren Verletzungen muß man trachten, möglichst große Mengen des Impfstoffes dem Organismus einzuverleiben, um mit der thunlichsten Beschleunigung zur Injection der vollvirulenten Emulsionen zu gelangen. Bei Bissen leichteren Grades wird die Behandlung gewöhnlich 14 Tage, bei solchen schwererer Natur, namentlich bei Bißwunden im Gesichte, drei Wochen hindurch ausgeübt. In allen Fällen ist es Regel, daß mit den Impfungen möglichst bald nach geschehener Infection begonnen werde, da die Präventivwirkung eine umso sicherere ist, je kürzere Zeit das Wuthgift seine Wirkung im Körper entfalten konnte. Eine Stunde vor Beginn des Vaccinationsverfahrens bereitet der betreffende Präparator das Impfmaterial vor und zwar nimmt man für eine Einspritzung ein etwa 0·20 Cm. langes Stück des getrockneten Markes pro Individuum (Taussig, Prager medicinische Wochenschrift, 1893, S. 543). Man injicirt subcutan in die seitliche Bauchgegend und ist es eine Seltenheit, daß an der nicht mit einem Pflasterstreifen geschützten Injectionsstelle sich ein Abscеß oder eine örtliche Entzündung entwickelt.

Im Institut von Högyes zu Budapest wurde das folgende abgeänderte Verfahren eingeführt: Nachdem Pasteur selbst die Ansicht aussprach, daß die Trocknung des Virus keine Abschwächung, sondern eine Verminderung der Giftsubstanz hervorrufe, wurde das eine größere Zeitdauer in Anspruch nehmende Trocknungsverfahren aufgegeben und hierfür eine Verdünnungsmethode eingeführt. Nach dieser wird das frische Mark in 0·7procentiger Kochsalzlösung zu einer Reihe von Verdünnungen vertheilt, welche die Verhältnisse 1 : 100, 1 : 200, 1 : 300, 1 : 500, 1 : 2000, 1 : 5000, 1 : 10000 besitzen. Man beginnt beim Einspritzen mit der schwächsten Verdünnung und geht allmählich zu den stärkeren über.

Nach mehreren statistischen Mittheilungen ist die Mortalität unter den an Tollwuth erkrankten Personen seit der Handhabung der Pasteur'schen Schutzimpfung eine

sehr geringe geworden. Während sie früher bei nicht Behandelten nicht unter 10 Procent betrug, gehen von den Geimpften höchstens 0·50—0·70 Procent zu Grunde. Nur dort ist der Procentsatz ein etwas höherer, wo zahlreiche durch wüthende Wölfe gebissene Personen zur Behandlung kommen (in St. Petersburg 2—3 Procent).

Babes hat zahlreiche Untersuchungen über die Natur des Wuthgiftes angestellt. Eine seiner jüngsten Veröffentlichungen (Berliner klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 17, S. 361 ff.). beschäftigt sich mit Versuchen zur Ermittelung, ob und in welcher Weise Galle und Nervensubstanz an der gegen das Wuthgift gerichteten Wirkung betheiligt seien. Was die normale Nervensubstanz betrifft, so hatte Babes schon früher feststellen können, daß dieselbe die schädigenden Wirkungen des Wuthgiftes hintanzuhalten im Stande sei. In Gemeinschaft mit Riegler hatte er gefunden, daß virulente Nervensubstanz mit normaler Nervensubstanz vermischt, nicht mehr Wuth hervorbringen könne. Ferner wurde die Mehrzahl einer Reihe von Hunden, welche vor und nach der Injection von Wuthgift größere Quantitäten von Hirnsubstanz (medulla oblongata von gesunden Schafen) eingespritzt erhalten hatten, nicht mehr von Lyssa ergriffen (Acad. de médec. de Paris, 1889). Der Forscher hatte damals die Ansicht ausgesprochen, daß diese Thatsache eine Revision der Pasteur'schen Schutzimpfungsmethode nöthig machen werde. Nach Versuchen, welche Aujeszky mit subcutanen Einspritzungen von normaler Nervensubstanzemulsion bei mit schwächerem oder stärkerem Lyssavirus inficirten Thieren anstellte (Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, Bd. 27, Heft 1), kommt diese Immunisirungskraft der normalen Nervensubstanz nicht zu. Dieser Autor hält daher eine Revision von Pasteurs Methode für überflüssig und erkennt der Marksubstanz von an Lyssa eingegangenen Thieren eine specifische Wirkung zu. Kowalski (Klinische therapeutische Wochenschrift, 1900, Nr. 5) veröffentlichte dagegen einen Fall der Heilung mit Gehirnsubstanzemulsion eines gesunden Kaninchens.

Nach Babes spielt sich im Organismus der Kampf gegen das vordringende Wuthgift, an welchem auch die Galle betheiligt zu sein scheint, etwa in der folgenden Weise ab: Das Wuthgift verbreitet sich den Nerven entlang (Virchows Archiv, 1888), tritt im gegebenen Moment in die Nervencentren ein und ergreift hier, zuerst allmählich, dann plötzlich, gewisse motorische Centren. Die Nervenzellen suchen nun die Wirkung des Giftes zu paralysiren, indem sie ihre chromatische Substanz abschälen oder ausscheiden. Die letztere hat nach Babes' Untersuchungen Affinität zum Pigment der Nervenzellen und wäre es möglich, daß sie auch mit der Bildung gewisser Bestandtheile der Galle im Zusammenhang stehen könnte. Solange noch eine gewisse Anzahl von Zellen eine hinlängliche Menge der chromatischen Substanz enthält, wird die Krankheit nicht zum Ausbruch kommen; aber vom Augenblicke an, in welchem durch die Ueberschwemmung der Centren mit Virus die Zellen nicht mehr im Stande sind, eine genügende Menge abwehrender Substanzen zu erzeugen, wird das Virus sich immer mehr vermehren und die Zellen zerstören. Während dieses Kampfes wird ein Theil der antirabischen Substanzen aus den Zellen in den übrigen Organismus gestoßen und Babes glaubt, annehmen zu können, daß der Ort dieser Elimination die Galle sei, nachdem in diesem Secrete allein während der Krankheit eine antirabische Substanz nachgewiesen werden konnte.

Wenn Jemand von einem Hunde gebissen worden war, mußte man bisher umständliche, mit längerem Zeitverlust verbundene Versuche mit dem Rückenmark oder Speichel des verendeten Thieres anstellen, um die eventuelle Tollwuth am Kaninchen zu constatiren. Die Untersuchungen, welche van Gehuchten (Löwen) am Körper von der Wuthkrankheit erlegenen Hunden in jüngster Zeit ausgeführt hat, ergaben die Möglichkeit, schon binnen 24 Stunden die Wuthkrankheit an einem Hunde mit Sicherheit nachzuweisen. Es gelang diesem Forscher, durch sorgfältigste mikroskopische Beobachtungen eigenartige Veränderungen der

Zellsubstanz des nervus sympathicus aufzufinden, welche bei allen wuthkranken Thieren, auch bei solchen, welchen das Gift erst kürzlich eingeimpft worden war, constant vorkommen. Sie bestehen in völliger Zerstörung der eigentlichen Nervenzellen, in einer Vermehrung der diese umgebenden Zellen und in dem Ueberwuchern des Bindegewebes im Nerv. Dieselben Veränderungen des sympathischen Nervs ließen sich regelmäßig auch bei wuthkranken Kaninchen oder anderen Versuchsthieren wahrnehmen. Um von nun an die Frage zu entscheiden, ob ein Thier, welches Menschen Bißwunden beibrachte, wuthkrank gewesen sei oder nicht, wird es genügen, ein Stückchen des entnommenen Sympathicus auf die eben besprochenen krankhaften Veränderungen hin mikroskopisch zu prüfen.

Die Methode Pasteur's ist, wie aus dem früher Angeführten ersichtlich geworden sein dürfte, eine präventive, sie kann versagen in solchen Fällen, in welchen mit den Impfungen zu spät nach der Infection begonnen wurde. Der Grund hiervon liegt darin, daß die Wirkung der Impfungen keine unmittelbare ist, sondern daß diese sich erst nach Verlauf einer gewissen Zeit entfaltet. Deshalb ist diese Schutzimpfung nur im Stande, die Wuthkrankheit im Stadium der Incubation wirksam zu bekämpfen, während sie bei schon ausgebrochener Tollwuth ohne jede Wirkung bleibt. Es richteten sich daher mannigfache Bestrebungen der Forscher dahin, eine bei Lyssa in specifischem Sinne heilend, nicht nur schützend wirkende Substanz aufzufinden und waren die Versuche Babes', Tizzoni's und ihrer Mitarbeiter der Aufgabe gewidmet, ein kräftiges antirabisches Serum darzustellen, nachdem die Serumtherapie sich bei schon ausgebrochenen infectiösen Krankheiten bisher als eine der wirksamsten therapeutischen Methoden bewährt hatte.

Babes und Lepp (Annales de l'Institut Pasteur. 1889, S. 384) waren die ersten, welche constatirten, daß das Blut von Hunden, welche mittelst $^1/_2$—2 Jahre lang fortgeführter reichlicher Impfungen und mittelst einiger Trepanationen mit fixem Virus inficirt und gegen Wuth

immunisirt worden waren, auf andere Thiere übertragen, immunisirend wirke. Nachdem Babes und seine Mitarbeiter (Babes und Cherrchez, Annales de l'Institut Pasteur, 1891, S. 625); Babes und Talalescu (Annales de l'Institut Pasteur, 1894, S. 434; Babes, Archive des scienc. médic., 1896, Nr. 1 und 2) sechs Tage hintereinander je 5 Cbcm. Blutes oder Blutserums der so behandelten Thiere, oder durch 14 Tage je 10 Cbcm. des Blutserums Hunden subcutan oder manchmal auch intravenös injicirt hatten, wurden die letzteren mittelst Trepanation mit dem Lyssavirus inficirt. Die meisten der Thiere verhielten sich dem Gifte gegenüber refractär und nur wenige erlagen der Infection, jedoch um vieles später als die Controlhunde, die stets in kurzer Zeit an typischer Wuth zu Grunde gingen. Bei Kaninchen konnten die Autoren die gleichen Erfahrungen machen. Dieses Serum erwies sich auch schutzkräftig gegen die natürliche Infection mit Lyssa. Von vier Hunden, welche von wuthkranken Thieren gebissen waren, behandelten die Forscher zwei mit den Seruminjectionen. Die zwei nicht geimpften Thiere gingen in 16 und 28 Tagen zu Grunde, während von den zwei Behandelten der eine am Leben blieb, der andere sehr spät der Infection zum Opfer fiel. Das Serum entwickelte seine Schutzkraft auch gegenüber der Infection mittelst Trepanation und zeigte dieselbe auch in vitro, indem in einer Mischung des Blutes oder Serums eines immunisirten Hundes mit dem Virus, welche einige Stunden stehen gelassen worden war, das Gift seine pathogene Kraft vollständig verlor. Babes wandte diese vollkommen ungefährliche Methode der Immunitätsübertragung gegen Lyssa bei Menschen an, welche schwere Verwundungen am Kopfe oder im Gesichte, namentlich durch den Biß wüthender Wölfe, davongetragen hatten. Er combinirte das Verfahren bisher immer nur mit dem Pasteur'schen, da er sich bisher nicht entschließen konnte, das beim Menschen sicher wirkende Rettungsmittel, wie es die Pasteur'sche Schutzimpfung ist, durch ein beim Menschen für sich allein noch nicht erprobtes Mittel zu ersetzen.

Immerhin hält er diese Unterstützung der Pasteur'schen Behandlung für eine sehr wirksame. Babes machte auch die Beobachtung, daß in den sehr schweren Fällen das Serum eines immunisirten Menschen sich am wirksamsten bewähre, ebenso wie das Blutserum einer Thiergattung für inficirte Thiere derselben Gattung die größte Wirksamkeit zeigt.

Tizzoni, Schwartz und Centanni beschäftigten sich gleichfalls mit der Darstellung eines antirabischen Serums (La riforma medica, August 1891, Nr. 196; Annales de micrographie, 1892; Atti della reale accad. delle science del Instituto di Bologna, 1893) und hatten sehr günstige Erfolge mit der Immunisirung mittelst desselben zu verzeichnen. Sie behandelten zuerst Kaninchen mit fixem Wuthvirus und wählten nach dem Gelingen dieser Versuche Schafe und Hunde aus, um diese dem gleichen Verfahren zu unterziehen. Es wurden den Thieren 10 Einspritzungen im Verlauf von 20 Tagen, also jeden 2. Tag eine gemacht. und zwar war die jedesmalige Dosis 0·33 des fixen Virus für jedes Kilogramm des Körpergewichtes, wobei die späteren Dosen nach der italienischen Abschwächungsmethode: einer Art peptischer Verdauung (Centanni, La riforma med., Mai 1892, Nr. 102—104) ansteigend virulent waren. Die Autoren konnten hierbei die Beobachtung machen, daß es gelingt, bei diesen größeren Thieren mit verhältnißmäßig geringeren Dosen des Vaccins ein Serum von höherer Kraft zu erlangen, als dasjenige es ist, welches von Kaninchen erhalten wurde. Das Serum der Schafe und Hunde besaß ferner volle Wirkungskraft nicht nur der Lyssainfection dieser Thiere sondern auch anderer gegenüber, z. B. der Kaninchen. Am 5. Tage nach dem Ende der Vaccination besaß das Blutserum des Schafes eine Kraft von 1 : 1000—1 : 5000, das Hundeserum hatte einen etwas geringeren Immunisirungswerth. Am 10. Tage war bei beiden Thieren die Kraft auf 1 : 10000, am 26. Tage auf 1 : 25000—1 : 50000 angestiegen. Von diesem Augenblicke an scheint die Immunität wieder zurückzugehen und deshalb betrachten die Autoren den 25. Tag nach Beendigung der

Vaccination als den günstigsten Zeitpunkt zur Entnahme des Blutes. Das Verfahren der Serumbehandlung bietet nach Ansicht Tizzoni's und Centanni's die folgenden Vortheile: Das Immunserum wirkt in jeder Periode der Incubation, bis zum Erscheinen der ersten Symptome der Rabies und tritt die Wirkung fast augenblicklich ein. Das Präparat besitzt absolut keine Virulenz oder sonst welche Schädlichkeit. Mit geringen Mengen desselben kann die Behandlung in kürzester Zeit durchgeführt werden. Die Forscher hoffen sogar, schon ausgebrochene Lyssa beim Menschen mit ihrem Mittel wirksam bekämpfen, also heilen zu können.

XIII. Pest.

Der Pestbacillus wurde von Yersin (Annales de l'Institut Pasteur 1897, Wiener medicinische Presse, 1897, Nr. 6) gelegentlich seiner Peststudien in Ostasien entdeckt. Unter dem Mikroskop erscheint er als ein kurzer, an den Enden abgerundeter Bacillus, welcher sich besonders an den Enden stark färbt. Nach der Gram'schen Entfärbungsmethode kann er sichtbar gemacht werden. Auf Agar und in alkalischer Bouillon läßt er sich leicht züchten, und zwar erfolgt sein Wachsthum in Rosenkranz-ähnlichen Formen. Haffkine führt als für den Pestbacillus besonders kennzeichnend das folgende Wachsthumsverhalten an: Die an der Oberfläche einer flüssigen Nährbouillon durch Tropfen von Butterfett oder Cocosnußöl in Suspension erhaltenen Bacillen wachsen in Form langer Fäden nach abwärts und produciren das sogenannte stalaktitenförmige Wachsthum. Zu Zeiten einer Pestepidemie wie auch nach ihrem Verschwinden findet man im Boden der verseuchten Gegenden einen dem Pestbacillus außerordentlich ähnlichen, nur weniger virulenten Mikroorganismus, der die Dauerform des ersteren darstellt und von welchem unter sonst günstigen

Umständen zuerst die Ratten, dann die Hausthiere (Katzen ꝛc., s. di Mattei's Abhandlungen, Refer. in der Wiener medicinischen Presse, 1899, Nr. 4, S. 157, 158) und endlich, da in diesen asiatischen Ländern die Menschen nicht nur mit den letzteren, sondern auch mit den ersteren vergesellschaftet leben, auch die Menschen angesteckt werden. Yersin hat die Uebertragung des Pestvirus auch durch Fliegen gesehen, indem er Meerschweinchen eine geringe Menge sterilisirten Wassers injicirte, in welchem er Fliegen, die im Laboratorium todt aufgefunden worden waren, verrieben hatte. Die Meerschweinchen wurden daraufhin von der Pest ergriffen. Nach Beobachtungen Nuttall's nehmen außer Fliegen auch Flöhe, Wanzen, Ameisen Pestbacillen in sich auf. Igel, Frösche, Eidechsen, Tauben, Hunde und Schlangen verhielten sich immun gegen die Pest. In jüngster Zeit soll Kitasato in Tokio einen zweiten specifischen Erreger der Pest aufgefunden haben. Manche Pestfälle würden danach als Mischinfectionen, hervorgerufen durch beide bisher bekannten Pesterreger, aufzufassen sein, andere als reine Infectionen mit dem einen oder anderen Bacillus. Daraus würde sich die Thatsache erklären lassen, daß das sogleich zu besprechende Yersin'sche Serum nicht in allen Pestfällen sich als wirksam erwies.

Yersin versuchte mit Erfolg, Pferde zu immunisiren, indem er unter die Haut derselben den vierten Theil einer frischen Agarpestcultur injicirte. Ein heftiges, 48—60 Stunden andauerndes Fieber, von einer beträchtlichen Schwellung begleitet, war die Folge. Nach Ablauf des Fiebers nahm die Schwellung ab, begrenzte sich und es entstand ein Abscess. Um die Eiterung zu vermeiden, führte Yersin die Vaccine unter Anwendung solcher Kautelen in die Venen ein, daß die Bildung von Embolien hintangehalten werden konnte. Schon 4—6 Stunden danach stellte sich das heftige, mehrere Tage andauernde Fieber mit Temperaturgraden von 40 und 41·5° ein, während die Drüsenschwellungen ausblieben. Während dieser Zeit war das Thier hinfällig

und fröstelte. Das Fieber nahm dann allmählich ab und konnte sich das Pferd hierauf vollständig erholen. In entsprechend langen Zwischenräumen wurden nun die Injectionen mit immer größeren Dosen fortgesetzt, welche stets Reactionen, jedoch immer kürzer andauernde hervorriefen. Es kam hierbei oft zu Gelenkschwellungen, Synovitiden, die große Schmerzen verursachten, jedoch nicht in Eiterung übergingen. Wenn auch eine Ueberstürzung des Immunisirungsvorganges sorgfältig vermieden wurde, so war ein starkes Abmagern der Pferde nicht auszuschließen. Drei Wochen nach der letzten Injection wurde sodann dem ersten derartig immunisirten Thiere Blut entnommen, und das daraus gewonnene Serum diente zu Versuchen, ob Schutz- und Heilkraft gegen Pest vorhanden seien. Mäuse, die sonst stets sterben, wenn sie mit virulentem Pestbacillus inficirt werden, blieben am Leben, wenn sie $^1/_{10}$ Cbcm. des Serums erhielten und wenn sie 12 Stunden danach mit Pest inficirt wurden. Nachdem vorher constatirt worden war, daß das Serum des noch nicht immunisirten Pferdes, sowie das anderer gesunder Thiere keinerlei schützende Wirkung gegen Pest entfalte, war die obige Präventivwirkung der Immunisirung zuzuschreiben. Zur Heilung von Mäusen, die schon 12 Stunden vorher mit Pest inficirt worden waren, bedurfte man der Injection einer größeren Menge des Serums, nämlich von 1—$1^1/_2$ Cbcm. In diesen Fällen kam dem Serum eine entschiedene Kurativwirkung zu.

Nach diesen hinlänglich ermuthigenden Resultaten glaubte Yersin hoffen zu dürfen, daß sich die Serumtherapie auch bei der Pestinfection des Menschen bewähren werde. Er richtete in Nha-Trang (Indo-China) ein einfaches Laboratorium und Stallungen für die zu immunisirenden Pferde ein, und fand bald Gelegenheit, sein Serum an einem jungen Chinesen, einem Krankenwärter der katholischen Mission in Canton, zu versuchen. Bei seinem ersten Besuche fand Yersin den Kranken somnolent, außerordentlich matt, beim Aufstehen hatte derselbe Schwindelgefühle, es bestand heftiges Fieber und in der rechten Leistengegend

waren die Drüsen schmerzhaft angeschwollen. Um 5 Uhr Morgens, 6 Stunden nach Beginn der Erkrankung, als schon Erbrechen und Delirien vorhanden waren, wurde die erste Injection von 10 Cbcm. des Serums gemacht. Um 6 und 9 Uhr Abends wurden neuerdings zwei Injectionen von je 10 Cbcm. Serum applicirt. Von Mitternacht an begann das Befinden des Kranken sich zu bessern und am nächsten Morgen behauptete dieser, sich geheilt zu fühlen. Es war in der That das Fieber gefallen. Die Mattigkeit, sowie die Schwellung und Schmerzhaftigkeit der Leistengegend waren verschwunden. In Amoy wurden von 23 mit dem Serum behandelten Fällen 21 geheilt, während 2 Fälle, die erst am fünften Krankheitstage in Behandlung genommen worden waren, starben. Die injicirten Serummengen schwankten von 20—60—90 Cbcm. Yersin betont, daß bei dem raschen Verlaufe der Pest es angezeigt ist, so rasch als möglich die Serumbehandlung einzuleiten. Die Heilung erfolgt um so leichter, je früher das Serum eingespritzt wird. Binnen wenigen Stunden nehmen da die alarmirendsten Symptome ab und die Bubonen kommen nicht zur Eiterung, während eine solche bei späterem Eingreifen oft nicht vermieden werden kann. Die behandelten Personen haben sodann nur eine kurze Reconvalescenz durchzumachen, nach welcher sie vollkommen wiederhergestellt erscheinen. Das Serum erweist sich als wirkungslos, wenn die Vergiftung so weit vorgeschritten ist, daß der Puls und die Athmung unregelmäßig und das Herz schwach zu werden beginnen.

Obwohl die bakteriologische Diagnose aus Zeitmangel nicht in allen Fällen gestellt wurde, hält trotzdem Yersin bei der leichten Erkennbarkeit der Pest dafür, daß diese Unterlassung den Werth seiner gesammelten Beobachtungen nicht beeinträchtigen könne.

Das Pestserum hält sich längere Zeit, auch bei größerer Wärme, ohne an Wirksamkeit zu verlieren, es ist daher geeignet, in weite Entfernungen versandt zu werden. Schädliche Nebenwirkungen kamen bei dessen Gebrauch bis-

her nicht zur Beobachtung, nur klagten die Kranken zuweilen über ziemlich heftige Schmerzen an der Injectionsstelle.

Yersin ist zur Zeit mit dem Studium der Fragen beschäftigt, ob das Pestserum antitoxische oder nur antibakterielle Wirkung besitze und wie lange die so erzeugte Immunität andauere. Er führt neuerer Zeit die Inoculationen mit der Lanzette aus und bedient sich eines Bacillus, dessen Virulenz eine solche ist, daß nur 20 Procent der Versuchsthiere getödtet werden.

Das Pestserum Yersins wird in Frankreich mit ministerieller Ermächtigung im Institut Pasteur zu Paris hergestellt, in Rußland und in Italien wurden die Laboratorien zur Erzeugung desselben wegen der Gemeingefährlichkeit des Verfahrens auf eine Insel verlegt.

Haffkine (Vortrag, gehalten in der Royal Society, 8. Juni 1899, Wiener medicinische Presse, 1899, Nr. 39 und 40) wandte zur Bekämpfung der Pest Impfungen mit einem Schutzstoffe an, den er in folgender Weise mit Hilfe der Pestbacillen darstellte: Er cultivirte die Bacillen an der Oberfläche einer flüssigen Nährbouillon, in welcher sie durch Tropfen von Butterfett oder Cocosnußöl suspendirt erhalten wurden. Sie wachsen dann, wie früher angegeben, in Stalaktitenform nach abwärts und geben ihre Stoffwechselproducte, die Toxine, an den flüssigen Nährboden ab. Man läßt die Culturen in der geschilderten Weise sich durch 5—6 Wochen entwickeln, indem man sie überdies während dieser Zeit zeitweilig von den Oeltropfen abschüttelt, wodurch am Boden des Gefäßes eine große Menge von vielfach verkümmerten Bakterienleibern angesammelt wird, während immer neue Vegetationsspitzen sich unterhalb der Oberfläche der Nährflüssigkeit ausbilden. Der flüssige Nährboden wird durch dieses Verfahren stark toxinhaltig. Man erhitzt sodann die Culturflüssigkeit auf 65—70° wodurch die Mikroben abgetödtet werden und das Virus sich zu Impfzwecken geeignet erweist. Mit diesem Stoffe wurden vorerst Versuche an Kaninchen unternommen,

welche die immunisirende Wirkung und die vollständige Unschädlichkeit desselben ergaben. Das Kaninchen besitzt jedoch, mit anderen Versuchsthieren der Laboratorien verglichen, eine relativ hohe Widerstandsfähigkeit gegen die Pestinfection, so daß es einen nur kleinen Grad von Impfschutz benöthigt. Bei empfänglicheren Thieren versagte manchmal die Behandlung mit dem Impfstoffe vollständig. Es war nun die Frage, wie sich der menschliche Organismus in Hinsicht auf das Schutzmittel verhalten werde, durch directe Versuche an diesem selbst zu lösen. Haffkine erhielt die Gelegenheit, solche an den Insassen eines Zuchthauses in Byculla (Bombay) im Januar 1897, während einer eben ausgebrochenen Pestepidemie, auszuführen. Von den 346 Gefangenen, welche durchgehends wohlgenährte, kräftige Individuen waren, ließen sich, nachdem die Impfung nach 9 Pestfällen, darunter 5 tödtlichen, freigestellt worden war, 154 impfen, 183 blieben ungeimpft. Am Impfungstage, vor Beginn der Impfung, traten noch 6 Pestfälle, darunter 3 letal endende hinzu, und bei der Impfung zeigte sich, daß ein Gefangener schon einen Bubo hatte, während zwei andere am Abend dieses Tages Bubonen bekamen. Auch diese 3 Erkrankten erlagen der Infection. Von den 147 Geimpften erkrankten nur noch 2 und es erlag keiner der Infection, von 172 Ungeimpften hingegen erkrankten 12 an Pest und starben 6. Ein Pestfall trat bei den Geimpften am Tage nach der Impfung, der zweite am siebenten, dem letzten Tage der Epidemie auf, die beide in Genesung übergingen. Die Dosis des Impfstoffes betrug bei diesen Versuchen 3 Cbcm. Der Ausfall derselben zeigt, daß dem Menschen in gleicher Weise wie dem Kaninchen, durch den Impfstoff Schutz gegen die Pestinfection verliehen werden konnte, daß ferner die durchschnittliche Incubationsperiode 5 Tage zu betragen scheint, daß dieselbe sich jedoch nicht selten auf einen Zeitraum von 10 Tagen erstrecken kann. Durch diese Präventivimpfung wurden die Geimpften, wie die obigen statistischen Daten erweisen, für die Infection nicht empfänglicher gemacht, trotzdem bei allen

Geimpften allgemeines Unwohlsein, Fieber, Mattigkeit, Appetitlosigkeit ꝛc. auftraten, und die Impfstelle anschwoll und schmerzte.

Haffkine stellte mit seinem Pestschutzstoffe noch weitere Versuche bei der Hälfte der Gefangenen eines Zuchthauses zu Bombay, 200 Personen, ferner bei 373 Insassen des Gefängnisses in Dharwar, an. Von den Geimpften zu Bombay erkrankten nur drei, welche auch genasen, während von den dortigen Ungeimpften zehn an der Seuche erkrankten und sechs derselben erlagen. Von sämmtlichen Geimpften des letztgenannten Gefängnisses erkrankte nur einer, der sich auch erholte. Die Hälfte der Bevölkerung der Stadt Undhere, 6 Meilen von Baroda entfernt, wurde der Haffkine'schen Schutzimpfung unterzogen. Einige wenige an der Pest Erkrankte wurden gleichmäßig unter die Geimpften und Ungeimpften vertheilt. Nachdem die Pest vor der Impfung 79 Opfer dahingerafft hatte, trat sie nach derselben, bei bei einer Dauer von 42 Tagen, noch in 28 Familien auf, bei denen sich 71 Geimpfte und 64 Ungeimpfte befanden. Von den 35 nach der Impfung aufgetretenen Erkrankungen entfielen 27 mit 26 Todesfällen auf die 64 Ungeimpften, während nur 8 Erkrankungen hiervon mit 3 Todesfällen die 71 Geimpften betrafen. Mit ebenso günstigem Erfolge wurde die Bevölkerung ganzer Städte, wie die der Stadt Lanowlie, Hubli, Dharwar, Gadag, die Garnison (1530 Mann) von Korken ꝛc. mit Haffkine-Pestschutzstoff geimpft. Nach den bisherigen Erfahrungen scheint der Schutz der Impfung 4—6 Monate anzudauern, eine ebensolange Zeit wie die durchschnittliche Dauer der Einzelepidemien.

Dieses Verfahren ist ebensowenig wie dasjenige Yersin's bis in seine Einzelheiten ausgearbeitet, die Vortheile des einen oder des anderen sind noch nicht festgestellt, und ebenso, wie Yersin seine Methode zu verbessern strebt, so sind Haffkine und seine Mitarbeiter am Pesterforschungsinstitut für Bombay am Werke, ein Verfahren aufzufinden, welches die einheitliche Gewinnung großer Mengen des Impfstoffes gestattet und die Unterschiede desselben beseitigt,

welche durch den Pestbacillus selbst und die verschieden zusammengesetzten Nährböden hervorgerufen sein können. Ferner sollen die verschiedenen Bestandtheile des Pestimpfstoffes erforscht und die am meisten wirksamen Impfstoffe zu verstärken gesucht werden. Außerdem wollen die Forscher auch die nach der Impfung auftretenden Reactionserscheinungen zu mildern suchen und ein zur Conservirung des Impfstoffes geeignetes Antisepticum finden.

Markl (Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, XXIV, Nr. 19 und 20) isolirte aus den Zellenleibern der Pestbacillen eine toxische Substanz, die gegen Hitze sehr empfindlich ist und in Wasser sich nur sehr langsam löst. Eine nach den physiologischen Wirkungen ganz ähnliche Substanz wurde aus den frischen in ganz dünner Schicht angelegten Bouillonculturen durch Fällen mit absolutem Alkohol erhalten. Es ließen sich Mäuse mit dem Pesttoxin giftfest machen, doch waren solche vorbehandelte Thiere gegen die subcutane Infection mit virulenten Bacillen nicht immun. Das Serum war daher ein antitoxisches, kein baktericides.

Lustig und Galeotti (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, S. 227 ff. und S. 289 ff.) suchten Thiere gegen Pest zu immunisiren, indem sie ihnen folgenden, besonders dargestellten Impfstoff einspritzten: Der Pestbacillus wurde in großen Glasschalen von 25 Cm. Durchmesser cultivirt, in welchen sich eine 5—6 Mm. hohe Agarschicht befand. Nach 72stündigem Stehen im Thermostaten bei 37° wurden die reinen, auf der Oberfläche entstandenen Colonien abgekratzt und in eine 1·00procentige Kalihydratlösung gebracht. Nach 12—24stündigem Belassen darin bei 10 bis 12° wurde die mucinartige, opalescente Lösung unter Zuhilfenahme der Luftpumpe durch eine dicke Papierschicht filtrirt. Aus dem Filtrate ließ sich durch Zusatz von Essigsäure, oder noch besser von Salzsäure ein flockiger, weißer Körper ausscheiden, welcher sich als die wirksame Substanz, nach Ansicht der beiden Forscher ein Nukleoproteïd darstellend, erwies. Nach dem Auswaschen desselben

wurde die Substanz im Vacuum über Schwefelsäure getrocknet und dann in Natriumcarbonat gelöst und mit dieser Lösung, die durch ein Chamberlandfilter filtrirt wurde, Immunisirungsversuche vorgenommen. Für Ratten, Mäuse, Kaninchen war dieser Körper in ganz geringen Dosen (1·10—1·21 Mgr. pro 100·0 Körpergewicht) tödtlich. Die Verfasser beobachteten, daß Thiere, welche ein einziges Mal mit einer starken, aber nicht ganz tödtlichen Dosis oder mit 2—3, jeden zweiten Tag nachfolgenden schwachen Dosen vaccinirt wurden, schon nach 48 Stunden einer intraperitonealen oder subcutanen Infection mit einer beträchtlichen Quantität einer Cultur von fixer Virulenz widerstehen, während nicht geimpfte gesunde Thiere von ungefähr demselben Körpergewicht, die gleichzeitig mit der gleichen Quantität derselben Cultur intraperitoneal inficirt werden, schon nach 24 Stunden zu Grunde gehen. Die Forscher machten weiter die Beobachtung, daß virulente Pestculturen durch die Association wenigstens einiger Bakterien merklich abgeschwächt werden. Sie fanden, daß Culturen sehr starker Virulenz bei schwach vaccinirten Thieren nur eine leichte Peritonitis hervorrufen, welche die Thiere bald überstehen. Nach einiger Zeit erkranken dieselben aber und sterben 5—10 Tage nach der Infection. Bei der Section findet man die Bacillen in der stark vergrößerten Lymphdrüse, in der Milz, es ist das Bild der Polyadenitis. Lustig und Galeotti suchten nun die Versuchsthiere gegen die primäre wie die secundäre Infection zu immunisiren, indem sie dieselben mit ihrem vollkommen bakterienfreien Impfstoff behandelten und erreichten diesen Zweck vollständig. Das Serum solcher Thiere hatte starke präventive und curative Eigenschaften gegen Pestinfection: Es wirkte bei Thieren bei peritonealer, bei subcutaner Infection und bei solcher, die durch den Darmtractus stattgefunden hatte, heilend. Bei der ersteren muß man 4—6 Stunden nach Einbringung der virulenten Cultur, bei der subcutanen 2—3 Tage danach interveniren.

Der Impfstoff von Lustig und Galeotti erwies sich für den Menschen als vollkommen unschuldig. Er ist voll-

ständig bakterienfrei und bewirkt an der Injectionsstelle nur ein leichtes Oedem, in den ersten 48 Stunden leichtes Unwohlsein und Mattigkeit.

Zabolotny, Mitglied der russischen Pestcommission in Bombay, stellte fest, daß das Blutserum eines Menschen, der in der dritten und vierten Woche der Pesterkrankung (Reconvalescenz) steht, stark agglutinirende Eigenschaften besitze. Beim Pestbacillus treten unter dieser Einwirkung Kapseln auf.

XIV. Pneumonie.

Die Immunisirung von Thieren gegen den Pneumococcus (Diplococcus pneumoniae, Fränkel, Weichselbaum) wurde Anfangs der Neunzigerjahre von mehreren Seiten in Angriff genommen. So injicirten Emmerich und Fawitzky (Münchener medicinische Wochenschrift, 1891, Nr. 32) auf intravenösem Wege Kaninchen hochgradig verdünnte, vollvirulente Culturen des Pneumococcus und erhielten dadurch ein äußerst wirksames Blut, sowie ebensolchen Gewebssaft mit deutlich immunisirenden und heilenden Eigenschaften. Die Verfasser ließen Kaninchen 1, 2 oder $2^1/_2$ Stunden hindurch Pneumococcen inhaliren, worauf denselben Blut oder Gewebssaft von den vorbehandelten Kaninchen injicirt wurde. Selbst wenn man diese subcutanen Injectionen 12—15 Stunden nach der Inhalation vornahm, wurden die Thiere nicht von Pneumonie ergriffen. Foà und Scabia, in gemeinsamer Arbeit mit Bordoni-Uffreduzzi, gewannen von Kaninchen, welche mit möglichst toxischen Pneumococcen immunisirt worden waren, ein Serum, mit dessen Hilfe sie bei Mäusen und bei Kaninchen die pneumonische Infection zum Stillstand bringen und heilen konnten. Sie versuchten das Serum auch bei zehn Pneumonikern in 2—3mal hintereinander angewandten Dosen von 5—7 Cbcm. Bei sechs Patienten wurde der

Verlauf der Krankheit hierdurch nicht verändert, während bei vier derselben 24—48 Stunden nach Beginn der Injectionen die Krisis eintrat. G. und F. Klemperer (Berliner klinische Wochenschrift, 1891, Nr. 12, 34 und 35) erwärmten Bouillonculturen des Pneumococcus durch 1—2 Stunden auf 60° und hielten sie dann 2—3 Tage bei 41 bis 42° (durch welches Verfahren die Culturen sterilisirt und entgiftet wurden), worauf dieselben Kaninchen eingespritzt wurden. Das von denselben gewonnene Serum heilte bei Thieren die Pneumococcen-Septikämie, und zwar, wie Untersuchungen der beiden Forscher ergeben haben, nicht in Folge baktericider, sondern deutlich antitoxischer Eigenschaften. Die Verfasser stellten sodann fest, daß die durch Pneumococcen bei Kaninchen erzeugte Krankheit ätiologisch identisch sei mit der Pneumonie des Menschen, indem sich ihnen das Serum von Pneumonikern nach der Krise wiederholt als heilkräftig gegen die Pneumococceninfection der Kaninchen erwies. Hierauf wurden an sechs Pneumoniefällen Versuche mit dem Serum immunisirter Kaninchen angestellt, welche ermuthigend ausfielen. Nach Injection von 4—6 Cbcm. des Serums trat nämlich in allen Fällen 6—12 Stunden nach der Injection eine bedeutende Herabminderung der Temperatur auf, welche von einer Verlangsamung des Pulses und der Athmung begleitet war. Zwölf andere Kranke erhielten 5—10 Cbcm. des Immunserums. In fünf Fällen trat die Fieberherabminderung sehr bald ein, bei den sieben anderen Patienten wurde der Zustand gebessert. Im Uebrigen war das Serum vollkommen unschädlich.

Janson (Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, 1892, Bd. XII, Nr. 1, S. 42) wandte das Serum immunisirter Kaninchen in Gaben von 5—27 Cbcm. bei zehn Pneumonikern an. In neun Fällen folgte der Injection die Entfieberung zu welcher sich bei fünf Kranken später die Genesung gesellte. Mosny (Arch. de médec. exper., 1892, Nr. 2, S. 195; 1893, S. 259) behauptet, daß von den Methoden zur Immunisirung von Kaninchen gegen den Pneumococcus dasjenige Verfahren das vortheilhafteste sei, nach welchem man

sich des Blutes, der Exsudate oder des Saftes der Organe von der Pneumonie-Infection erlegenen Thieren bedient. Andere Methoden der Immunisirung sind die mittelst des lebenden Virus, welches abgeschwächt wurde oder nicht, und mittelst filtrirter Culturen.

Silvestrini, sowie Belfanti immunisirten Kaninchen, indem sie denselben pneumonisches Sputum injicirten.

Pane stellte durch Immunisirung von Kaninchen sein antipneumonisches Serum her, welches er in zehn Fällen von Pneumonie beim Menschen anwandte. Er konnte bei diesen, welche sämmtlich durch Hunger, Alkoholismus herabgekommene oder an Nephritis, Arteriosklerose und Degeneratio myocardii leidende Individuen betraf, günstigere Resultate als mit den anderen Arten der Therapie erzielen.

Auch de Renci (La riforma medica, 1896, Februar) verzeichnete mit dem Serum Pane's, wenn dasselbe erst am vierten oder fünften Krankheitstage intravenös beigebracht wurde, günstige Erfolge. Nach Belfanti ist dagegen, wenn im Sputum der inficirten Thiere Pneumococcen mikroskopisch nachweisbar sind, eine Rettung des Thieres nicht mehr möglich. Maragliano constatirte in fünf Fällen sehr schwerer Pneumonie einen günstigen Einfluß des Pane'schen Serums. Cantieri (Clinica med. ital., 1898, S. 689) starben von 17 Fällen croupöser Pneumonie bei Verwendung dieses Serums nur zwei.

Corin (Annal. de Liège, Juni 1899) zog die Behandlung der Pneumonie mit großen Dosen Digitoxin und mittelst Serumtherapie in Vergleich. Das Bild, welches Maragliano, Cantieri u. A. von dem Verlauf dieser Erkrankung nach Seruminjection zeichnen, entspricht so genau dem nach Digitoxin sich darbietenden, daß Verfasser geneigt ist, Serum- und Digitoxintherapie auf gleiche Ursachen zurückzuführen. Das Digitoxin (zu 3 Mgr. gereicht) gestattet gleichfalls eine geringe Resorption von Toxinen aus dem Krankheitsherde, genug, um eine Selbstvaccination des Organismus herbeizuführen; andererseits bleibt die Resorption auf ein so geringes Maß beschränkt,

daß der Pneumococcenherd sich mit Stoffwechselproducten sättigt und schließlich seine Virulenz einbüßt.

Eyre und Washbourne (The Lancet, 1899, Nr. XIV) gewannen von Eseln ein Serum in zwei Stärken. 1 Cbcm. des einen neutralisirt 1000 für Kaninchen tödtliche Dosen des Pneumococcengiftes, von dem anderen 3000. Beim Menschen wurde dasselbe bisher noch nicht angewandt. Andeoud (Revue médic. de la Suisse Romande, 1893, Februar) injicirte zwei Pneumonikern nicht das Serum immunisirter Thiere, sondern das von Pneumonie-Reconvalescenten. Im ersten Falle wurde durch die erste Injection, die am vierten Tage applicirt wurde, eine Temperaturerniedrigung, durch die zweite Injection am sechsten Tage vollkommene Entfieberung erzielt. Beim zweiten Falle erfolgte die vollkommene Entfieberung am fünften Tage, fünf Stunden nach der Injection.

Righi (La riforma medica, 1894, Bd. III, S. 566) wandte das Serum eines Reconvalescenten nach Pneumococcenmeningitis bei acuter Meningitis eines siebenjährigen Kindes an. Im Blute desselben war der Pneumococcus nachgewiesen worden. Am fünften Tage wurde 1 Cbcm. des Serums injicirt, worauf die Besserung so rasch eintrat, daß das Kind am achten Tage gesund war. Die Genesung darf in diesem Falle auf Rechnung des Serums gesetzt werden, da durch Versuche an Kaninchen und Mäusen nachgewiesen wurde, daß dem Serum schützende und heilende Eigenschaften zukommen.

Auf der v. Leyden'schen Klinik wurden bei erwiesener Pneumonie-Immunität im Blutserum specifische Antikörper festgestellt. Nach Untersuchungen Wassermann's (Berliner klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 2, S. 247) ist die Bildungsstätte dieser gegen Pneumonie immunisirenden und die Selbstheilung bedingenden Körper im Knochenmark zu suchen, in welchem durch den Pneumococcus ein Reiz ausgeübt wird, durch den die Antikörper erzeugt werden. Nach dem dritten bis fünften Krankheitstage treten diese Schutzstoffe aus den Bildungsherden rasch in die Blutbahn und weiter in alle

Organe. Es tritt dann Entfieberung ein, wenn das Blut mit Schutzkörpern überschwemmt ist. Bei dem Vorgange der Immunisirung werden an das Knochenmark in Folge wiederholter und gesteigerter Reizwirkung erhöhte Ansprüche gestellt, welche sich durch die oben erwähnte gesteigerte Schutzkörperbildung kennzeichnen. Der Vorgang erfolgt derart, daß Fettmark sich in wirkliches rothes Knochenmark umwandelt. Zur Aufspeicherung der Pneumonie-Antikörper, welche im Wesentlichen baktericider Natur zu sein scheinen, dienen die Lymphdrüsen, die Thymusdrüse und die Milz. Den aus dem Knochenmarke stammenden vielkernigen Leukocyten kommt an und für sich keine Schutzwirkung zu, sie zeigen erst dann Schutzkraft, wenn sie aus dem Blute reichlich Antikörper aufgenommen haben.

XV. Pyocyaneus-Infection.

Die Darstellung des Antitoxins aus den Culturen des Bacillus pyocyaneus, welcher das Blau- und Grünwerden des Eiters und der mit Eiter getränkten Verbandstoffe verursacht, wurde O. Loew in Amerika patentirt (Chemiker-Zeitung, 1899, 912). Es werden die bei 30—36° erhaltenen Culturen filtrirt, dann neutralisirt man und dampft im Vacuum bei 22—36° auf $^1/_{10}$ des ursprünglichen Volumens ein. Die rückständige Flüssigkeit wird 24 Stunden hindurch der Dialyse unterworfen, mittelst welcher Stoffwechselproducte, Nährsalze und organisches Nährmaterial durch Exosmose entfernt werden. Das zurückbleibende reine Enzym nimmt man, um es haltbarer zu machen, in verdünnter Kalilauge auf, welche thierisches Protein enthält.

XVI. Reconvalescentenblutserum.

Weisbecker (Zeitschrift für klinische Medicin, XXX, Heft 3 und 4) führte als erster die Anwendung des Blutserums von solchen Reconvalescenten, welche eben eine Infectionskrankheit überstanden hatten, zur Bekämpfung der gleichnamigen Krankheit praktisch und erfolgreich durch. Er spritzte zuerst ein Serum, welches er durch Venaesection bei Masernreconvalescenten gewonnen hatte, bei einem Masernfall im Prodromalstadium ein und beobachtete eine Verzögerung im Auftreten des Exanthems, welches im Gesichte zuletzt sich entwickelte. Außer bei Masernfällen wandte Weisbecker das Reconvalescentenserum in vier Fällen schwerer Masernpneumonie an (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1896) die alle in relativ kurzer Zeit geheilt wurden, ferner bei Scharlach, Diphtherie, Typhus mit ebenfalls günstigem Erfolge. Weisbecker sammelte an 30 ernsten Diphtheriefällen seine Erfahrungen (Münchener medicinische Wochenschrift, 1898, Nr. 39). Nach Injection des Serums eines Menschen, der spontan an Diphtherie erkrankte und spontan geheilt worden war, trat in den meisten Fällen eine auffallend schnelle Besserung im subjectiven Befinden ein, während der Einfluß auf das Fieber und den localen Krankheitsproceß sich nicht so rasch und augenfällig äußerte. In jedem Falle ist nur eine einzige Injection, für kleine Kinder 4—6, bei älteren Kindern 8—10 Cbcm., erforderlich. Weisbecker glaubt, daß bei dieser Behandlung gerade die Nachkrankheiten viel seltener auftreten, als man bei Behandlung des Behring'schen Serums bisher zu sehen gewohnt war. Details bezüglich der Darstellung des Diphtherie-Reconvalescentenserums und der genaueren Technik behält Weisbecker sich noch vor.

Vier Fälle von Typhus wurden von Walger erfolgreich mit Reconvalescenten-Blutserum behandelt, der darüber im »Centralblatt für innere Medicin, 1898, Nr. 37« berichtet. Alle

vier Fälle boten vor der Seruminjection eine sehr ungünstige Prognose, während nach der Einspritzung mehr oder minder rasch eine auffallende Wendung zum Besseren eintrat. In zwei Fällen stellte sich, unter gleichzeitigem, besserem Allgemeinbefinden, eine überraschend frühe Entfieberung ein, so daß schon nach 2—3 Tagen die Morgenremissionen normale Werthe erreichten. Der Krankheitsverlauf bei den zwei anderen Patienten gestaltete sich langwieriger, doch war auch bei diesen eine günstige Wirkung des Serums auf das Allgemeinbefinden nicht zu verkennen und es fand, was bei Typhus besonders ins Gewicht fällt, eine durchwegs befriedigende Nahrungsaufnahme statt. Aehnliche Versuche an Thieren machte Stern (s. Typhus).

Huber und Blumenthal (Berliner klinische Wochenschrift, 1897, 671) geben das folgende neue Verfahren zur Gewinnung von menschlichem Reconvalescentenblutserum an: Die durch Aderlaß gewonnene Blutmenge (100—150 Cbcm.) wird sofort mit der gleichen Menge einer sterilen, physiologischen Kochsalzlösung vermischt, worauf man 1 Procent Chloroform zusetzt und das Gemenge nach mehrmaligem Umschütteln oder Umrühren 24 Stunden stehen läßt. Es wird hierauf durch sterile Leinwand leicht ausgepreßt und sodann durch sterile Kieselguhrfilter im Berkefeldt-Nordmeyerschen Apparat filtrirt. Man erhält so eine klare, dunkelrothe Flüssigkeit, die steril ist und mit Chloroformzusatz dauernd steril aufbewahrt werden kann (wobei sich allmählich ein geringer, nicht störender Eiweißniederschlag bildet). Die Autoren überzeugten sich durch Versuche an gesunden oder anderweitig leicht kranken Menschen, daß deren »Blutfiltrate« keinerlei Wirkung auf das Allgemeinbefinden, die Temperatur, den Puls, die Respiration ꝛc. ausüben. Dagegen erwies sich das Serum aus dem Blute einer Diphtherie-Reconvalescentin antitoxisch wirksam und enthielt es je 10 Immunitätseinheiten im Cubikcentimeter. Auch die therapeutische Verwerthung der entsprechenden Blutsera bei Scharlach und Masern ließ erkennen, daß den Blutfiltraten specifische Heilfactoren innewohnen.

XVII. Rhinosklerom.

Ein wässerig-alkoholischer Glycerinauszug der Frisch'schen Bacillen, deren Reinzüchtung Paltauf und v. Eiselsberg gelang, wurde zur Behandlung des Rhinoskleroms mit Erfolg angewandt.

XVIII. Schlangenbißvergiftung.

Im grauen Alterthum und im Mittelalter benützte man den Speichel eines jungen gesunden Mannes, am Morgen, bevor dieser etwas genossen hatte, um den Folgen eines Schlangenbisses vorzubeugen oder ließ den von einer Schlange Gebissenen die Brühe dieses Thieres sowie dessen Leber genießen, wie Plinius uns berichtet hat. Bei vielen Naturvölkern und auch unter den Jägern mancher Culturländer sind verschiedene erfolgbringende Methoden der Impfung und Giftfestigung gegen Schlangengift seit langer Zeit bekannt und in Ausübung, die auf empirischem Wege aufgefunden wurden. Die wissenschaftliche Forschung hat in unseren Tagen dahin geführt, das Schlangengift selbst zu benützen, um mit diesem Thiere und durch deren Serum Menschen gegen eben dasselbe Gift immun zu machen.

Wie in früheren Jahrhunderten die Kenntnisse über den Giftapparat der Schlangen äußerst unvollkommene waren und man über dieselben allerlei wunderliche Fabeln verbreitete, so war man auch über die Bestandtheile und die Wirkungsweise des Giftes völlig im Unklaren. Erst die Abhandlungen Redi's (1687) und Fontana's über das Viperngift (1781), brachten über diesen Gegenstand einige Aufklärung. Die erste Analyse des Giftstoffes der Schlangen führte Louis Bonaparte 1843 aus, er benannte die untersuchte Substanz

Viperin, Weir Mitchell gab ihr den Namen Crotalin. Das giftige Princip des Schlangensekretes, welches in einer der Parotis der anderen Thiere ungefähr entsprechenden, aus Drüsenläppchen und sehnigen Zwischenwänden bestehenden länglichen Giftdrüse abgesondert wird, ist nach Wahli's (1883), Wolfenbein's (1886) und Kanthack's (1893) Forschungen ein Proteïd. Nach diesen Autoren sind zwei wirksame Albumosen, die Proto- und Heteroalbumose, sowie ein wirkungsloser Stoff vorhanden. Weir Mitchell und Reichhardt schreiben die Giftwirkung zwei Gruppen von Eiweißkörpern, Globulin und Albumose, zu. Das erstere wirke durch Resorption auf das Blut, die letztere, welche local auf die Gewebe wirkt, verursache eine feuchte Nekrose der Gewebe, welcher eine bedeutende Schwellung mit zahlreichen Blutaustritten vorangeht. Der Unterschied in der Wirkung der von verschiedenen Schlangenarten stammenden Gifte beruht nach Ansicht dieser Forscher darauf, daß die beiden erwähnten Gruppen von Eiweißkörpern in verschiedenen Mengenverhältnissen auftreten. Demgegenüber sei jedoch darauf hingewiesen, daß die Gifte verschiedener Schlangen in ihrer physikalischen Beschaffenheit auffallende Unterschiede zeigen (das Gift der Vipera Redii ist ölartig, das der Klapperschlange farblos oder smaragdgrün, von Gummiconsistenz, einige Gifte reagiren sauer, andere neutral 2c.), sowie daß auch in ihrer chemischen Zusammensetzung Verschiedenheiten constatirt wurden. So isolirte Gautier aus dem Gifte der Brillenschlange, Naja tripudians, und dem des Trigonocephalus, das Najin und Elaphin, zwei alkaloidische Substanzen, welche ptomaïnähnliche Reactionen besitzen, jedoch nicht die Gifte darstellen, welche bei den von den Schlangen gebissenen Personen den Tod herbeiführen. Nach diesem Forscher (Académie de médec., 1886, 12. u. 19. Jänner) ist das Gift der Schlangen stickstoffhaltig, jedoch nicht alkaloidartig. Er hält es dem giftigen Princip des Speichels der Wirbelthiere und des Menschen für nahestehend (Journal d'Anatomie et de Physiologie, 1881, September-October). Aus den Arbeiten von Martin (Medical Record, 1899,

26. August, S. 322) geht hervor, daß die wirksamen Substanzen der Schlangengifte koagulirbare und nicht koagulirbare Proteïde sind, und daß in denselben weder alkaloidische Fermente, Ptomaïne und krystallinische Säuren, noch Mikroorganismen vorkommen. Peckolt glaubte aus seinen, um das Jahr 1868 vorgenommenen Untersuchungen über das Gift der in Brasilien heimischen Lachesis rhombeata folgern zu können, daß dieses Schlangengift ein Eiweißferment enthalte, in welchem Jod vorhanden sei und daß darin Ameisensäure, ein die Fäulniß beschleunigender Stoff, sowie vielleicht das äußerst giftig wirkende Jodcyan zugegen seien (Zeitschrift des allgemeinen österreichischen Apotheker-Vereines, 1897, Nr. 2 und 3). Nach Baumann's Entdeckung, daß in der Schilddrüse des Menschen und der Thiere Jod vorhanden sei, glaubt Peckolt die Möglichkeit nicht ausgeschlossen, daß auch die giftige Speicheldrüse der Schlangen Jod führen könne. Die Versuche Calmette's (Société d'Edit. scientif., Paris, 1896) ergaben höchst wichtige, bedeutsame Aufschlüsse über die Natur des Schlangengiftes. Dieser Forscher schied aus dem Schlangengift durch unterbrochenes Erhitzen auf Temperaturen zwischen 70 und 95° verschiedene Albuminsubstanzen aus, welche alle als nicht giftig befunden wurden. Calmette unterwarf sodann die albuminfreie Substanz der 24stündigen Dialyse in fließendem, sterilisirtem Wasser, wodurch Salze entfernt wurden. Im Dialysator hinterblieb ein Rückstand, der nach dem schnellen Eintrocknen im Vacuum ein braunes amorphes Pulver darstellte. Es ergab sich nun die bemerkenswerthe Thatsache, daß diese Substanz 40mal stärker giftig wirkte, als gewöhnliches, getrocknetes Schlangengift. Dieser Körper scheint seinem chemischen Verhalten nach den Enzymen nahe verwandt zu sein, über seine chemische Constitution ist noch nichts bekannt, man kann ihn nur, ähnlich wie das Toxin des Tetanus 2c., durch seine physiologischen Reactionen nachweisen.

Das Schlangengift ist ein im Organismus mit der größten Raschheit diffundirendes Gift, welches speciell auf

die Nervencentren des verlängerten Rückenmarks zerstörend einwirkt. Es beeinflußt nicht direct die Herzaction und verändert weder Form noch Farbe des Blutes (Calmette, Annales de l'Institut Pasteur, 1892, März). Das Schlangengift hält sich Monate, manchmal auch Jahre hindurch, unverändert wirksam. Einige Arten der Schlangengifte verlieren durch Erwärmen ihre Giftigkeit, so das Kobragift bei 98° (Calmette), das Viperngift bei 80° (Phisalix und Bertrand, Acad. des scienc., 1894, 5. Februar; Société de Biolog., 1894, 10. Februar), während andere, z. B. das Gift der Brillenschlange auch nach dem Erhitzen auf 107 bis 125° ihre volle Wirksamkeit beibehalten. Durch Einwirkung der Sonnenstrahlen wird das Schlangengift in kurzer Zeit seiner Giftigkeit beraubt. Nach Versuchen Calmette's (Annales de l'Institut Pasteur, 1894, Mai) werden die Schlangengifte nach Zusatz sehr schwacher, frisch bereiteter Chlorkalklösung oder Goldchloridlösung unwirksam, weshalb, wie weiter unten ausgeführt wird, Waschungen und subcutane locale Injectionen obiger Lösungen bei jeder Art von Schlangenbiß neben der Serumbehandlung angezeigt sind.

Gegen das Gift der Schlangen sind mehrere Thierspecies immun, so der Igel, das Schwein, der Dachs (von Tschudi, Das Thierleben der Alpenwelt, S. 119) ferner die Zibethkatze, der Ichneumon, der Mungos, der Blutegel, sowie Schnecken, Wasserschildkröten, (Fontana, l. c.), Kröten, Aale. Es besitzen die Giftschlangen gegen den Biß von ihresgleichen ebenfalls Unempfindlichkeit, während ungiftige Schlangen der Giftwirkung wie andere nicht immune Thiere unterliegen. Was die Giftfestigkeit der obengenannten Thiere anbelangt, so wurde von Phisalix nachgewiesen, daß die Drüsen des Verdauungstractes derselben, namentlich die Galle, ferner deren Speicheldrüsen und Blut eine neutralisirende Wirkung auf das Schlangengift ausüben. Calmette zeigte, daß das Schweineblutserum gegenüber dem Schlangengift keinerlei antitoxische Eigenschaften besitze, während dagegen dem Serum der Zibethkatze gewisse, allerdings nicht sehr starke giftneutralisirende Eigenschaften zukommen. Dieselbe Fähigkeit

bethätigte in vitro das Blutserum zweier Hunde. Die giftzerstörende Wirkung der Galle ist eine derartige, daß schon 1 Cbcm. derselben eine tödtliche Dosis Schlangengift unschädlich zu machen vermag, die dem Thiere 48 Stunden nach der Impfung beigebracht wurde. Auch in vitro kann (Fraser) die Galle die Wirkung des Schlangengiftes vollkommen neutralisiren. Da die Galle diese Wirksamkeit auch beibehielt, wenn ihr die Farbstoffe entzogen und wenn aus derselben die Eiweißstoffe durch Koagulirung entfernt wurden, so folgerte Phisalix, daß dem Cholesterin oder den gallensauren Salzen die specifische Wirkung auf das Schlangengift zukommen müsse. In der That konnte er feststellen, daß reine Präparate, sowohl von Cholesterin, wie von Natriumglykocholat oder von Natriumtaurocholat in gleicher Weise wie die Galle selbst, die Giftwirkung aufhoben und daß man Thiere damit gegen das Gift immunisiren kann. Calmette (Annales de l'Institut Pasteur, 1898, Bd. XII, S. 343 ff.) konnte die Erfahrungen Phisalix' in Betreff der Wirkung der Galle nicht in allen Punkten bestätigen. Die giftzerstörende Kraft nämlich, welche die Galle nicht nur dem Schlangengift, sondern auch anderen Mikrobengiften, wie dem Tetanusgift (Wehrmann) gegenüber in vitro entfaltet und welche als eine Art von Verdauungsvorgang bezeichnet werden kann, kommt im Thierleibe dem Schlangengift gegenüber nicht zur Geltung. Die Einwirkung desselben verläuft langsam und allmählich, so daß das Gift schon früher zur Resorption und zur Entfaltung seiner Wirksamkeit kommt. Bei diesen Versuchen injicirte Calmette das Schlangengift direct in die Gallenblase. Ebenso hatte auch reines Cholesterin keine Präventivwirkung. Es konnte nur in solchen Fällen, wo man es mehrere Stunden vor Injection der in 4 Stunden tödtenden Gabe Schlangengift applicirte, den Tod um mehrere Tage hinausschieben. Eine ähnliche Wirkung zeigten andere Substanzen verschiedenen Ursprunges, so normale Bouillon ꝛc. Calmette schreibt diese Wirksamkeit nur einer vorübergehenden Action auf die Leukocyten zu. Er stellte endlich auch fest, daß das Schlangengiftserum

seine präventive Wirksamkeit ungeschmälert beibehalte, wenn man auch die Widerstandskraft der nervösen Elemente des Versuchsthieres durch Injection verschiedener Gifte (Kurare, Chloralhydrat 2c.) herabzusetzen sucht.

Im Blute der Giftschlangen sind toxische Substanzen vorhanden, welche ähnlich wie das abgesonderte Gift selbst wirken (nach Fraser's, Calmette's Untersuchungen). Erwärmt man das Blut längere Zeit auf 58°, so verliert es die gefährlichen Eigenschaften und zeigt dagegen eine immunisirende Kraft, so daß es z. B. gelingt, mit 0·25 Cbcm. des erhitzten Serums die Versuchsthiere gegen tödtliche Giftmengen zu schützen. Aus diesem Umstande vermuthet man, daß die obenerwähnte Giftfestigkeit der Giftschlangen gegen ihr eigenes Gift und das anderer Schlangen auf der Anwesenheit dieser antitoxischen Stoffe beruhe und nicht, wie man bisher annahm, auf der Gewöhnung an dasselbe. Es mag hiermit wohl auch die Thatsache in Zusammenhang stehen, daß die Secten der Schlangenbeschwörer Indiens, von Tunis, Marokko 2c. gewohnt sind, Giftschlangen zu essen oder zu zerkauen und daß sie dadurch gegen das Schlangengift immunisirt werden. Man kann dieses Vorgehen als ein organotherapeutisches Verfahren betrachten, auf welches die Naturvölker auf empirischem Wege verfielen.

Die Immunisirung gegen das Schlangengift wurde von vielen Forschern auf verschiedenen Wegen zu erreichen unternommen. So versuchte Phisalix Thiere mit dem Gifte der Bienen, Wespen, Horniſſe zu immunisiren, da er festgestellt hatte, daß dieses Toxin gegensätzlich gegen das Schlangengift wirke. Die derart behandelten Thiere zeigten selbst bei Impfung mit tödtlichen Dosen von Schlangengift nicht die geringste Temperaturerniedrigung. Diese beachtenswerthe Eigenschaft des Bienengiftes bleibt demselben auch nach dem Erhitzen erhalten. Die wirksame Substanz, welche in Alkohol oder Chloroform löslich ist, zeigt weder die Reactionen der Alkaloide noch die der Albumine.

Auch das Gift des japanischen Salamanders, welches nach Phisalix große Aehnlichkeit mit dem Viperngift zeigt,

besitzt dem letzteren gegenüber immunisirende Eigenschaften. Meerschweinchen vertragen nämlich zunächst 10 Mgr. des getrockneten Giftes, nach und nach kann man ihnen aber weit größere Dosen beibringen und erweisen sie sich dann gegen die Wirkungen des Schlangengiftes als völlig immun. Gegen letzteres besitzt das Salamandergift auch schwache antitoxische Eigenschaften, indem es, gleichzeitig mit demselben eingespritzt, den Tod der Versuchsthiere um mehrere Stunden verzögerte. Das Salamandergift theilt mit manchen Schlangengiften die Eigenthümlichkeit, weder durch Erhitzen noch durch langandauernde Aufbewahrung ($1^1/_2$ Jahre) die Giftwirkung einzubüßen. Phisalix versuchte endlich auch, das Aalblut und das Igelblut, welche eine dem Schlangengift ähnliche Wirkung besitzen, als Impfstoff gegen die Folgen des Schlangenbisses zu verwenden. Vorher wurden die Toxine des Blutes durch viertelstündiges Erhitzen bei 58° zerstört. Die Schutzkraft dieser Sera ist schwach und nur von kurzer Dauer. Ueberhaupt erwies sich das Blutserum aller jener Thiere, welche von Natur aus refraktär gegen das Schlangengift sind, als nicht fähig, Immunität zu verleihen.

Calmette war der erste, welcher bei Thieren mittelst des Schlangengiftes selbst Immunität zu erzeugen versuchte. Er injicirte ihnen zuerst das durch Erwärmen abgeschwächte Gift, dann wachsende Dosen des starken Virus oder er behandelte sie mit dem virulenten Toxin allein. Diese seine Versuche aus dem Jahre 1892 verliefen resultatlos. Phisalix und Bertrand konnten dagegen etwas später (Académie des sciences, 1894, 5. Februar; Société de Biologie, 1894, 10. Februar) Meerschweinchen erfolgreich gegen das Vipergift festigen, indem sie ihnen das 5 Minuten hindurch im Wasserbade auf 80° erhitzte Gift einspritzten. Calmette war es dann beiläufig zur gleichen Zeit gelungen (Société de Biologie, 1894, 10. Juni; Annales de l'Institut Pasteur, 1894, 24. Mai), Thiere auf dreierlei Weise gegen Schlangengift immun zu machen. Das erste Verfahren besteht in der Injection fortgesetzter Dosen des Giftes, nach der zweiten Methode werden die Injectionen mit dem durch Hitze ver-

änderten Gifte gemacht, die dritte Methode bedient sich der Mischungen des Giftes mit abnehmenden Mengen einer Chlorkalklösung (1 : 60) oder einer Goldchlorürlösung. Calmette fügt bei, daß die Gegenwart des Giftes zur Immunisirung nicht unumgänglich nothwendig sei, da Giftfestigung auch eintrete, wenn man obige Lösung für sich in kleinen Dosen 4—5 Tage hintereinander den Thieren subcutan beibringe.

Die Autoren constatirten weiter, daß das Serum so vorbehandelter Thiere im Stande sei, andere Thiere ebenfalls gegen die verderblichen Wirkungen des Schlangengiftes zu schützen, ja selbst heilend zu wirken. Die Wirkung tritt fast unmittelbar nach erfolgter Injection ein. Calmette zeigte, daß es nicht nothwendig sei, ein Thier gegen das Gift aller Schlangenarten zu immunisiren, es genügt, dasselbe überhaupt mit dem Toxin irgend eines sehr kräftigen Schlangengiftes, z. B. das der Naja oder das von Trigonocephalus (Bothrops), immun zu machen, worauf dessen Serum sich gegen alle Arten von Schlangengiften schutz- und heilkräftig zeigt. Das Serum ist überdies auch gegen das Gift des Scorpions in gleicher Weise wirksam.

Die Schutz- und Heilwirkung des Serums wurde durch folgende zwei Versuche an Thieren erwiesen: 1. Einem nicht vorbehandelten Kaninchen wurden 3 oder 4 Cbcm. des Serums eines Kaninchens, welches gegen die zwanzigfache tödtliche Dosis des Giftes gefestigt worden war, intraperitoneal oder subcutan eingeimpft. Die unmittelbar darauf oder nach 24—48 Stunden erfolgte Einspritzung der zweifachen tödtlichen Giftmenge verursachte keinerlei Vergiftungserscheinungen. 2. Wurde einem unbehandelten Kaninchen die doppelte tödtliche Giftdosis eingeimpft, welche ein Versuchsthier in ungefähr 3 Stunden tödtet, und injicirte man 1—1½ Stunden später, da die ersten Vergiftungssymptome sich zu zeigen begannen, unter das Bauchfell oder unter die Haut 6—8 Cbcm. des Immunserums, so blieb das Thier am Leben. Diese Versuche Calmette's wurden von Fraser (British medical Journal, 1895, 15. Juni; British medical Journal, 1896,

18. April) vollinhaltlich bestätigt. Dieser Forscher stellte zuerst für die Gifte verschiedener Schlangengattungen die kleinste Dosis fest, welche für eine Anzahl von Thieren tödtlich wirkt, worauf er diese Thiere dadurch immunisiren konnte, daß er ihnen unendlich kleine Dosen des Giftes einimpfte, die allmählich bis zur kleinsten tödtlichen Dosis und über diese hinaus ohne irgendwelchen Schaden gesteigert werden konnten. Es wurde eine so hohe Immunität erreicht, daß die Thiere gegen jene Giftdosis gefestigt erschienen, welche zur Tödtung von 50 gleichen Thieren derselben Schwere genügt hätte. Das Serum dieser Thiere besaß kräftige Schutz- und Heileffecte. Fraser stellte durch Trocknung aus demselben eine pulverige Substanz dar, welche die gleichen Eigenschaften aufwies und der er den Namen Antivenene gab. Mit diesem Präparate führte er die folgenden Versuche aus: 1. Er mengte das »Antivenene« mit dem Gift in vitro und spritzte sodann das Gemenge subcutan einem Thiere ein. 2. Gift und Antivenene wurden gleichzeitig, aber jedes für sich an verschiedenen Punkten des Körpers injicirt. 3. Bei der dritten Versuchsreihe wurde das Antivenene zuerst und dann nach längerer oder kürzerer Zeit das Toxin eingespritzt. 4. Bei der letzten Serie wurde das Gift zuerst einverleibt und nach wechselnden Zwischenräumen das Antivenene. In allen vier Versuchsreihen wurden positive Resultate erhalten. Was besonders die letzterwähnten Versuche betrifft, so konnte Fraser feststellen, daß 1·5, 1, oder 0·8 Cbcm. des »Antivenene« per Kilogramm Thier genügten, um die Wirkung der kleinsten tödtlichen Dosis, welche 30 Minuten früher applicirt wurde, vollkommen unschädlich zu machen. Es erwies sich als vortheilhafter, mehrere Injectionen des Antivenenes, denn eine zu machen, und zwar ist es am besten, in der Nähe der Wunde zu injiciren. Nach dem zweiten Berichte Fraser's war auch das Verfahren, Thiere durch Einführung des Giftes in die Verdauungswege giftfest zu machen, von Erfolg begleitet. Allmählich konnten weiße Ratten große Dosen des »Antivenene« oder des Kobragiftes, welche der 500—1000fachen kleinsten tödtlichen

Gabe entsprechen, ohne Schaden vertragen (ähnlich das Vorgehen der Schlangenbeschwörer zur Erlangung des Giftschutzes, siehe S. 138). Das Serum dieser Thiere besaß immunisirende Eigenschaften und wurde diese Giftfestigkeit auch durch das Säugen von der Mutter auf die Nachkommen übertragen. Fraser isolirte aus dem Serum der Schlangen der Gattung Ophiophagus elaps durch Trocknung einen in seinem physikalischen Verhalten dem Antivenene gleichenden Körper, welcher präventive und kurative Fähigkeiten gegen das Kobragift und andere Schlangengifte zeigte. Er bestätigte damit die früheren Versuche Calmette's dieser Richtung (Société de Biologie, 1894, 13. Januar; Annales de l'Institut Pasteur, 1895, April).

Nach den gelungenen Experimenten an kleinen Thieren ging Calmette daran, die Immunisirung größerer Thiere (Pferde, Esel) zum Zwecke zu versuchen, um deren Serum als Schutz- und Heilmittel bei von Schlangen gebissenen Menschen anzuwenden. Er injicirt (Le venin des serpents, S. 59) Pferden am Halse hinter der Schulter allmählich anwachsende Dosen des Schlangengiftes, welche mit sehr kleinen, stufenweise anwachsenden Gaben einer Bleichkalklösung (1 : 60) vermischt sind. Die Injectionen werden anfangs alle 4 oder 5 Tage oder aber in größeren Zwischenräumen wiederholt, wenn die Schwere der Localerscheinungen ein länger dauerndes Aussetzen erforderlich macht. Nach gewöhnlich zweimonatlicher Behandlung können die Pferde eine Gabe Gift vertragen, welche im Stande ist, 100 Kgr. Kaninchen zu tödten. Die Immunisirung erfolgt zuerst mit dem Gifte der Kobra, dann, nachdem diese genügend weit vorgeschritten ist, mit den Giften verschiedener anderer Schlangengattungen, damit das Thier gegen die specifischen Reactionen derselben gefestigt werde. Erst wenn das Pferd eine Giftdosis ohne Schaden verträgt, welche 500 Kgr. Kaninchen todbringend ist, wird die Immunität für genügend hoch erachtet. Nach den Injectionen müssen mindestens 6 Monate verstreichen, damit das Serum den nothwendigen Grad seiner Wirksamkeit erreiche. Mit einer zur Probe entnommenen Serummenge wird das physiologische Ver-

halten geprüft. Das Serum muß im Verhältniß 1:10000 wirksam sein, d. h. das Einspritzen einer Gabe des Serums, welche einem Zehntausendstel des Gewichtes eines Kaninchens entspricht, (also 0·10 auf 1 Kgr. Kaninchen), muß genügen, daß die Thiere die zwei Stunden darauf erfolgende Injection eines Milligrammes des trockenen Kobragiftes mittlerer Stärke, einer Dosis, welche die Versuchskaninchen binnen 4 Stunden sicher tödtet, ohne Schaden an ihrer Gesundheit vertragen. Calmette's Sérum antivenimeux wird seit etwa 5 Jahren im Pasteur-Institut zu Lille, Frankreich, in größeren Mengen erzeugt und in Europa sowohl wie besonders in außereuropäischen französischen und englischen Colonien gegen die dort bei Menschen und Hausthieren so häufig sich ereignenden Schlangenbisse praktisch verwerthet. Die Berichte über das Serum, welches, an einem dunkeln und kühlen Orte aufbewahrt, seine Schutzwirkung unverändert beibehält, lauten überaus günstig, von keiner Seite wurde ein Versagen des Mittels gemeldet. Calmette theilte neuerdings 7 durch das Schlangengiftserum geheilte Fälle mit (Annales de l'Institut Pasteur, 1897, 25. März), bei welchen die Unterart der Schlangen genau bekannt war. Das Serum hat sich gegen die verschiedensten Schlangengifte, so gegen die der indischen, indochinesischen, ägyptischen, amerikanischen 2c. Schlangen als wirksam erwiesen. Bestätigung hierfür sind die Berichte Hankin's in Agra, Lepinay's in Saigon (Bulletin medical, 1896, Nr. 9), Rennie's in Meerut (British medical Journal, 1896, Nr. 1873).

In Bezug auf die therapeutische Anwendung des Serums, welche beim Menschen selbst $1^1/_2$—4 Stunden nach dem Bisse erfolgreich eingeleitet werden kann, giebt Calmette (Instruction pour l'emploi du sérum antivenimeux) folgende Anhaltspunkte: Die zur Rettung nöthige Dosis beträgt in der Regel bei Kindern 10 Cbcm., bei Erwachsenen 20 Cbcm. Gehörte jedoch die Schlange einer sehr gefährlichen Species an oder gelangte der Kranke sehr spät zur Behandlung, so kann man sofort die doppelte oder auch dreifache Menge subcutan injiciren. Sind schon Vergiftungserscheinungen aufgetreten,

so wird auch eine intravenöse Injection gemacht. Es erwies sich stets als vortheilhaft, bei gebissenen Gliedern kurz oberhalb der gebissenen Stelle eine Ligatur anzubringen und die Wunde mit frisch bereiteter Chlorkalklösung (1 : 60) oder mit Chromsäurelösung (1 : 100) oder aber mit Goldchlorürlösung (1 : 100) auszuwaschen. Hierauf wird die nöthige Dosis des Serums in das Unterhautbindegewebe des Schenkels unter den üblichen Cautelen eingebracht. In die Bißwunde und in die zunächst befindlichen Partien injicirt man sodann an 3—4 Stellen mit der gleichen Spritze 8—10 Cbcm. der oben erwähnten Bleichkalklösung behufs Zerstörung des am Platze befindlichen, noch nicht resorbirten Giftes. Darüber kommt ein antiseptischer Verband. Nach Abnahme der Ligatur wird nun der Kranke abgerieben, warm zugedeckt und reicht man ihm heißen Thee oder Kaffee, um eine profuse Schweißabsonderung anzuregen. Kauterisation der Wunde und das Einnehmen von Excitantien wie Alcoholica, Ammoniak sind bei der Serumbehandlung überflüssig.

Im Anschlusse an die Beschreibung der Wirkungs- und Anwendungsweise des Schlangengiftserums sei erwähnt, daß Major Deane in Indien das Gift der Kobra, mit Glycerin vermischt, hypodermatisch gegen Bubonenpest anwendete. Das Verfahren war von fast unmittelbarem Erfolge begleitet. Weiter sei bemerkt, daß Phisalix fand, daß 5 bis 20 Mgr. Schlangengalle eine tödtliche Dosis von Diphtherietoxin zu neutralisiren vermochten. Von Interesse dürften auch die Versuche Calmette's sein, welche dieser mit einer Reihe von antitoxischen Serumarten, in Bezug auf ihre Wirksamkeit gegenüber Schlangengift anstellte. Das Diphtherieserum erwies sich gegen letzteres als unwirksam. Das Tetanusantitoxin war in vitro dem Schlangengift gegenüber wirksam, entfaltete jedoch im Thierkörper nur geringe, gegen dasselbe schützende Eigenschaften. Aehnlich verhielt sich das Antiabrinserum. Das Serum von Thieren, welche gegen Erysipelstreptococcen immun waren, zerstörte in vitro das Schlangengift — in etwas schwächerer Weise wurde dies auch vom Serum von gegen Cholera immuni-

sirten Thieren bewerkstelligt. Das Antitoxin gegen Tollwuth besaß starke Schlangengift neutralisirende Eigenschaften in vitro, welche auch im lebenden Thierkörper zur Geltung kamen. Hunde jedoch, welche gegen Tollwuthinfection hochgradig immunisirt worden waren, besaßen ein Serum, welches, anderen Thieren eingespritzt, dieselben gegen Intoxication mit Schlangengift schützte, während die Hunde selbst merkwürdigerweise für diese Vergiftung sehr empfänglich waren.

Als erstes Beispiel einer Immunisirung gegen Schlangengift durch Pflanzenzellsaft führt Phisalix diejenige mit dem Saft der Dahliaknollen an. In demselben ist Tyrosin (p-Oxyphenyl-α-aminopropionsäure) enthalten, welchem die Wirksamkeit gegen Schlangengift zukommt. Tyrosin ist ferner im Rübensaft vorhanden. Auch der Saft des Champignons hat nach Phisalix (Académie des sciences, 1898, 12. December) die Eigenschaft, gegen Schlangengift zu immunisiren. Durch wiederholte Impfungen wurde die Giftfestigkeit von Versuchsthieren gesteigert.

XIX. Staphylococceninfection.

Richet und Héricourt versuchten als Erste, das Blut von Hunden, die nach einer Staphylococceninfection reconvalescent waren, zu Injectionen bei Kaninchen zu verwenden, um diese letzteren vor einer septischen Infection mit dem Staphylococcus pyogenes aureus, dem Erreger des gelben Eiters, zu schützen. Dieser Mikroorganismus findet sich in allen Wunden, Abscessen, Carbunkeln, bei Panaritien, bei Lymphdrüseneiterungen, Parotiseiterungen, Empyemen ꝛc. oft mit anderen Eitercoccen vergesellschaftet vor. Alle diese Mikrobien leben saprophitisch auf der Oberfläche der menschlichen Haut und unter zusagenden Bedingungen sind sie im Stande, die auf-

geführten Eiterungen, in einzelnen Fällen wohl auch Septikämien zu erzeugen.

Viquerat (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., 1894, Bd. XVIII) spritzte zuerst in die Nähe von Abscessen, in welchen Staphylococcen nachgewiesen waren, oder aber in den Eiterherd selbst eine kleine Menge (1 bis 5 Cbcm.) einer 0·10procentigen Jodtrichloridlösung und stellte fest, daß bei dieser Behandlung der Abscess sich besserte und an Stelle von Eiter eine seröse Flüssigkeit abgeschieden wurde. Wie sich durch Versuche an Kaninchen herausstellte, besaß die so gewonnene Lymphe die Eigenschaft, präventiv eine Staphylococceninfection abzuwehren; überdies kam derselben auch eine heilende Wirksamkeit zu, indem sie in kleinen Dosen Individuen injicirt, welche mit Panaritien, Carbunkeln, Osteomyelitis behaftet waren, der weiteren Entwickelung der Krankheit Einhalt gebot. Viquerat nannte diese seröse Flüssigkeit Antisepsin (nicht zu verwechseln mit Antisepsin = Monobromacetanilid; Antisepsin Radlauer = Zincum borothymolicum jodatum). Die weiteren Bestrebungen Viquerat's waren darauf gerichtet, auf bequemerem Wege zu einem wirksamen Staphylococcenserum zu gelangen, wozu er hauptsächlich Ziegen benützte. Mit filtrirten Culturen des Staphylococcus pyogenes aureus, deren Keimfreiheit nachgewiesen war, ließ sich eine Immunisirung nicht erzielen. Es waren im Filtrate wohl pyogene Substanzen, jedoch kein specifisches Toxin, gegen welches Giftfestigung hätte erzeugt werden können, zugegen. Der Autor wandte daher zur Immunisirung Bouilloncultureu an, welche mit abnehmenden Mengen von Jodtrichlorid abgeschwächt worden waren. Das Pferd und der Hund zeigten sich gegen den Eitercoccus in solchem Grade empfindlich, daß oft ein kleiner Ueberschuß in den Dosen genügte, um sie zu tödten. Wiewohl die Immunität, wenn eine solche bei diesen Thieren erreicht werden konnte, eine hohe und feste war, mußten doch zu praktischen Zwecken weniger empfindliche Versuchsthiere gewählt werden und eignete sich hierzu die Ziege aufs beste. Alle 2—3 Tage wurden diesen Thieren Dosen

der mit Jodtrichlorid versetzten Bouilloncultur des Staphylococcus eingespritzt und konnte man nach dreiwöchentlicher Behandlung die Thiere fähig machen, daß sie vollvirulente Culturen ohne Zusatz von Jodtrichlorid reactionslos vertrugen. Zuletzt reagirten sie selbst gegen 20—30 Cbcm. eines Osteomyelitiseiters nicht mehr. Das Serum, welches Viquerat von diesen Thieren gewann, hatte einen Werth von 1:500.000, da 0·005 desselben genügten, um die tödtliche Minimaldosis bei einem $2^1/_2$ Kgr. schweren Kaninchen unschädlich zu machen. Bei Anwendung dieses Serums beim Menschen erzielte Viquerat in allen jenen Fällen gute Erfolge, in welchen es sich um reine Staphylococceninfection handelte. Doch auch vorgeschrittene und Mischinfectionen wurden durch diese Behandlung insofern günstig beeinflußt, als die Entzündung eingeschränkt wurde und die Lymphangitis verschwand. Bei Mischinfectionen, besonders solchen mit Streptococcen blieb das Verfahren resultatlos. Als Folge der Injection des Serums zeigt sich bei reiner Staphylococceninfection, daß der Eiter seine entzündlichen virulenten Eigenschaften verloren hat und allmählich zur Resorption kommt. »Untersucht man den Inhalt der Eiterbeule im Stadium der venösen Hyperämie des Herdes, so findet man mikroskopisch nebst vielen rothen Blutkörperchen auch eine große Anzahl von polynuklearen Leukocyten; die Traubencoccen sind zum Theil in den Leukocyten enthalten, aber sie liegen auch frei im Transsudat, einige sind im Zerfall begriffen.« Die Coccen dieser Exsudate ergaben nur kümmerliche, oft farblose Culturen, welche Gelatine meist nicht mehr verflüssigten. Es konnte mit denselben an Hunden und Kaninchen durch das Experiment nicht mehr eine Infection hervorgerufen werden.

Kose (Centralblatt für Bakteriologie ꝛc., 1896, Bd. XIX, S. 648) konnte eine Ziege durch Injectionen mit den durch Hitze abgeschwächten und später mit mehr und mehr virulenten Culturen nur so weit bringen, daß ihr keinerlei baktericide Kraft zeigendes Serum mit Traubencoccen in-

ficirte Kaninchen nicht zu heilen, sondern nur deren Tod hinauszuschieben im Stande war.

Einem Berichte Capman's auf dem medicinischen Congreß zu Nancy, August 1896, zufolge war es nicht möglich, die Virulenz des Staphylococcus zu steigern. Der Autor versuchte Kaninchen und Hunde mit filtrirten Culturen des Coccus zu immunisiren. Er gelangte bei allmählichem Vorgehen schließlich dazu, daß die Thiere enorme Gaben der Flüssigkeit vertrugen. Die Immunität entsprach der Gesammtmenge der injicirten Toxine. Mußte man auch viel Zeit und eine große Menge der Filtrate anwenden, um einen genügenden Immunitätsgrad zu erreichen, so war derselbe gleichzeitig ein umso dauerhafterer geworden. (Das Resultat, welches dieser Forscher mittelst der Culturfiltrate erreichte, läßt sich mit den eingangs angeführten Angaben Viquerat's nicht in Uebereinstimmung bringen, welche besagen, daß man mit keimfreien filtrirten Bouillonculturen des Staphylococcus eine Immunität nicht erzielen könne. Es müßte demnach angenommen werden, daß Capman's Filtrate, welche derselbe zu den Injectionen benützte, nicht vollständig steril gewesen seien.) Das Blutserum der so behandelten Hunde ist 14—20 Tage nach der Immunisirung äußerst giftig, sogar giftiger noch, als die injicirte Flüssigkeit, erst später gewinnt es baktericide und antitoxische Eigenschaften. Capman konnte mit einer geringen Dosis des Serums Kaninchen und Hunde vor der Staphylococceninfection schützen, eine relativ größere war nöthig, um die Thiere von der Erkrankung zu heilen.

XX. Streptococceninfection.

Seit etwa einem Jahrzehnt sind von einer großen Anzahl von Forschern Versuche zur Immunisirung von Thieren gegen Streptococceninfection mit dem Serum verschiedener Streptococcenracen ausgeführt worden und lauten die über die Schutzkräfte der erhaltenen Sera mitgetheilten Berichte

einander sehr widersprechend. Roger war der erste, welcher ein Serum von Thieren, die mit Hilfe des Streptococcus immunisirt worden waren, auf seine Wirksamkeit untersuchte (Comptes rendus, 1890; Revue de médecine, Paris, 1892). Dieser Forscher fand, daß der Streptococcus wie in Freiheit gedieh, wenn er im Serum eines immunisirten oder in dem eines normalen Kaninchens cultivirt wurde. Das Serum hatte dadurch wohl keine directe bakterientödtende Wirksamkeit angenommen, es erwies sich jedoch insofern als schutzkräftig, als Culturen von virulenten Streptococcen, wenn sie in diesem Serum wachsen gelassen wurden, ihre Schädlichkeit ganz oder theilweise einbüßten. Roger nahm deshalb an, daß die Streptococcen durch das Serum abgeschwächt worden seien, er ging aber in seinen Schlüssen nicht so weit, die Unschädlichkeit der Streptococcen der Schutzwirkung des Serums zuzuschreiben. Nach Bordet's Untersuchungen (Annales de l'Institut Pasteur, 1897) bleibt nämlich die Virulenz von Tochterculturen des Streptococcus, welche im Serum eines mit Marmorek's Mikroben immunisirten Thieres gewachsen waren, ebenso vollständig erhalten, wie diejenige der Stammcultur, wenn dieselbe durch Waschen von dem Serum, in dem sie gewachsen war, gänzlich befreit wurde. Brieger, Kitasato und Wassermann (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankheiten, Bd. XII, S. 170) untersuchten den Einfluß der gelösten Thymuszellsubstanzen auf frische Streptococcenculturen. Die Impfung mit den auf Thymus gezüchteten Erysipelcoccen blieb völlig resultatlos, wodurch die giftzerstörende Kraft der Thymuszellsubstanzen erwiesen wurde (vergl. die Bemerkung auf S. 21) während die mit demselben, auf Bouillon gezüchteten Ausgangsmaterial behandelten Controlthiere ausnahmslos erkrankten. Behring sowie v. Lingelsheim konnten kleinere Versuchsthiere gegen den Streptococcus immunisiren. Mironoff (Archive de Médecine experimentelle, Paris, 1893) stellte mit von Roger erhaltenen Culturen fest, daß das Serum immunisirter Kaninchen geeignet sei, die Immunität auf andere Kaninchen zu übertragen und daß es den Verlauf einer beginnenden Septik-

ämie günstig beeinflusse. Seine Versuche sind darum nicht vollkommen beweisend, weil er mit so schwachen Culturen arbeitete, daß die Controlthiere erst nach mehreren Tagen zu Grunde gingen. Marmorek wie Charrin und Roger veröffentlichten sodann gleichzeitig im Jahre 1895 in den Comptes rendus de la société de biologie, Paris, die Ergebnisse ihrer Forschungen über ein wirksames Antistreptococcenserum. Die Darstellung des von Marmorek benützten Serums sei hier etwas ausführlicher besprochen (Alexander Marmorek: Der Streptococcus und das Antistreptococcenserum, Wien, 1895). Bei den Vorversuchen zur Gewinnung dieser heil- und schutzkräftigen Flüssigkeit bot schon die Wahl eines geeigneten Culturbodens Schwierigkeiten, da in den gewöhnlichen, künstlichen Nährsubstraten eine rapide Abnahme der Virulenz der Coccen zu bemerken ist. Das Blutserum oder Ascitesflüssigkeit des Menschen, welch letzterer zweifellos gegen die Einwirkung des Streptococcus empfindlicher ist als alle Thiere, waren, entgegen der Voraussetzung, als Nährböden vollkommen ungeeignet; gedeihlicher für das Bacterium erwies sich ein aus Blutserum und Agarbouillon combinirter Boden, welcher, wie sich später herausstellte, lediglich durch seinen Gehalt an Bouillon auf das Wachsthum des Streptococcus förderlich einwirkt. Deshalb wurde dem menschlichen Blutserum gewöhnliche Nährbouillon zugesetzt, und zwar war jene Mischung die beste, in welcher je 2 Theilen menschlichen Blutserums 1 Theil einer 1procentigen, peptonisirten Fleischbouillon zugesetzt worden war. Da menschliches Blutserum meist schwer und nur in geringen Mengen zu beschaffen ist, wandte Marmorek die leicht und in größerer Menge völlig steril zu gewinnende Ascitesflüssigkeit oder auch Pleuraexsudate an. Um mit diesen Medien die besten Resultate zu erzielen, die jedoch nicht an die mit menschlichem Blutserum erhaltenen heranreichen, mußte man das Verhältniß von Bouillon zu Ascites- oder Pleuraflüssigkeit wie 2:1 ansetzen. Von den Sera der verschiedenen Thierarten erwies sich das Eselserum als dasjenige, welches an Güte dem menschlichen Serum am

nächsten kommt (2 Theile Esel- oder Mauleselserum: 1 Theil Bouillon). In diesen Culturen wird die Virulenz des Streptococcus in gleicher Stärke erhalten, jedoch durchaus nicht vermehrt. Die Steigerung der Virulenz erfolgt durch die Methode der »Passage« durch Thierkörper (Mäuse und Kaninchen). Nach vielfachen Wiederholungen dieses Verfahrens, welches abwechselnd mit dem Cultiviren der von einem Falle von Tonsillitis herrührenden Streptococcen in Serumbouillon vorgenommen wurde, erhielt Marmorek ein so virulentes Virus, daß selbst die äußerst verdünnte Culturflüssigkeit, d. i. eine solche, in der sozusagen nur ein einziger Coccus vorhanden war, schon genügte, um ein Kaninchen, dem sie unter die Haut gebracht worden war, zu tödten. Mit solchen hochvirulenten Culturen wurden große Thiere, wie Schaf, Esel, Pferd immunisirt. Schafe lieferten einerseits wenig Serum und andererseits rief dieses beim Menschen nach subcutaner Einspritzung Schmerzen, sowie häufig Erythem hervor, so daß von der weiteren Immunisirung dieser Thierspecies Abstand genommen wurde. Die Esel vertragen die Injectionen der Streptococcuscultur besonders schlecht, sie reagiren auf eine Einspritzung von 0·05 Cbcm. einer Cultur, welche Kaninchen in der Menge von 0·001 Cbcm. tödtete, mit Fieber von 41·4° und es entwickeln sich an ihrem Halse und an den Beinen starre, große Oedeme. Bei Vermehrung des Impfstoffes oder bei Einspritzung eines sehr heftigen Virus zieht sich das Fieber in die Länge, oft fällt es am dritten Tage ab, wie in einer Pseudokrise, um dann neuerdings einzusetzen. Das erhaltene Immunserum war sehr wirksam und lieferte, beim Menschen angewandt, gute Resultate. Das in der Medicin benützte, im Handel erhältliche Antistreptococcenserum Marmorek's stammt von immunisirten Pferden, welche im Allgemeinen die Einspritzungen der Culturen besser vertragen, als die Esel. Der Vorgang bei deren Immunisirung ist der folgende: Zur Ermittelung der Empfindlichkeit des Thieres wird demselben zunächst ein Millionstel eines Cubikcentimeters eingespritzt, dann 5 Millionstel und so weiter steigend

bis zu $1^1/_2$ Cbcm. Stärkeres Fieber stellt sich meist erst ein, wenn die eingespritzten Dosen über 5 Cbcm. betragen. Bei empfindlichen Pferden aber ruft oft schon ein einziger Cubikcentimeter ein Fieber von 40°, ein großes Oedem und langdauernde Appetitlosigkeit hervor. Heftige Reactionen von langer Dauer, mit Pseudokrisen und wieder ansteigendem Fieber, zeigten sich bei einem höchst unempfindlichen Thiere erst, nachdem ihm Dosen von 40 Cbcm. und mehr eingespritzt worden waren. Mit dem Fortsetzen der Injectionen tritt allmählich Gewöhnung an den Streptococcus ein, da die Thiere weniger stark reagiren, wenn man ihnen mehrere Male hintereinander die gleiche Dosis einspritzt. Erhöht man dieselbe nur um Weniges, so tritt von Neuem das heftige Fieber auf. Aus eben dem Grunde, weil es möglich erscheint, das Reagiren des Organismus gleichsam bis ins Unendliche fort anzuregen, hofft der Autor, später ein Serum erzeugen zu können, welches eine noch mächtigere Wirkung, als das zur Zeit dargestellte, entfalten wird.

Die Gewinnung des wirksamen Serums darf nicht zu früh nach der letzten Einspritzung vorgenommen werden. Es soll bis zum Aderlass das Fieber ganz verschwunden und nach diesem noch ein Zeitraum von 3—4 Wochen verflossen sein. Vorher entnommenes Blut enthält wohl keine Kettencoccen, es erweist sich jedoch als mehr oder minder toxisch. Von der dritten Woche angefangen, ist das Blut nicht mehr giftig, von der vierten Woche an ist es nicht nur unschädlich, sondern es besitzt auch Heil- und Schutzkraft in hohem Grade. Die letztere wird nach der Menge bemessen, die nöthig ist, um ein Kaninchen von 1500 bis 1800·0 gegen die zehnfach tödtliche Dosis des Mikroben zu bewahren, wofern es das Serum 12—18 Stunden vor der Impfung erhielt.

Das von Marmorek dargestellte Immunserum hat eine schwache antitoxische Wirkung, wie Versuche dieses Autors der Immunisirung von Thieren mit den filtrirten Culturen bewiesen. Daß ein immunisirendes Toxin im Serum vorhanden sei, bekräftigen auch die Untersuchungen

Charrin's und Roger's, welche beiden Forscher Kaninchen mit filtrirten Streptococcusculturen, die auf 115° erhitzt worden waren, schützen konnten (Comptes rendus, Paris 1895).

Das Antistreptococcenserum wird bei Erysipel, Kindbettfieber, Phlegmonen, Anginen, Septikämien, bei Bronchopneumonien 2c., ferner bei solchen Krankheitsformen angewandt, bei welchen es sich um Mischinfectionen des Streptococcus mit den specifischen Krankheitserregern handelt, wie bei derartig combinirten Diphtheriefällen, Scharlach, Tuberculose 2c.

Die Injectionen haben, nach stattgehabter bakteriologischer Diagnose, so frühzeitig als möglich zu erfolgen, um günstig wirken zu können. Als Applicationsstelle des Serums wählt man die Haut des Oberschenkels, welche vor der Einspritzung mit 0·10procentiger Sublimatlösung abgewaschen wird. Die Injectionsspritze sammt Canüle ist erst nach erfolgter Sterilisation (durch Einlegen beider in kaltes Wasser, welches zum Sieden erhitzt und etwa eine Viertelstunde auf der Siedetemperatur erhalten wird) zu benützen. Da die Kranken die Punkte des Impfstiches wegen ihrer Schmerzhaftigkeit oft berührten und hierdurch die Bildung von Abscessen selbst herbeiführten, läßt Marmorek den Stichcanal sofort mit Jodoformcollodium und mit einem Wattebäuschchen bedecken. Seit Anwendung dieser Schutzmaßregel kommen schmerzhafte Infiltrationen und Abscesse nicht mehr vor.

Von unangenehmen Nebenerscheinungen des Marmorek'schen Serums zeigt sich, wenngleich höchst selten, ein Urtikaria-ähnliches oder an Purpura erinnerndes Erythem, während Nachkrankheiten, Eiweiß im Harn nicht beobachtet wurden.

Was die Dosirung des Mittels betrifft, so ist es bei Kranken jeden Alters empfehlenswerth, in allen Fällen auf einmal 20 Cbcm. zu injiciren und aufmerksam hierbei die Temperatur, den Puls und Allgemeinzustand zu beobachten. 24 Stunden nach dieser Injection werden mindestens 10 Cbcm.

injicirt und fährt man mit den Injectionen in diesem Zeitabstande fort, bis die Wärme dauernd erniedrigt ist und der Allgemeinzustand sich gebessert hat. Die größte Menge von Serum, welche Marmorek injicirte, betrug 120 Cbcm., die kleinste 5 Cbcm. Um das Serum wirksam zu erhalten, muß es in der gelieferten Verpackung eingeschlossen, an einem kühlen, dunkeln Orte aufbewahrt werden.

Mit den zuletzt genannten Publicationen erschien ebenfalls gleichzeitig eine Arbeit von Gromakowsky (Annales de l'Institut Pasteur, 1895), welcher in dem Laboratorium Parlowsky's Kaninchen mittelst subcutaner Injectionen von relativ schwachen Streptococcenculturen behandelte, worauf andere Kaninchen durch Einspritzung von 2 Cbcm. beziehentlich 4 Cbcm. des Serums gegen etwas größere Dosen als diejenigen, welche die Controlthiere tödteten, geschützt wurden.

Denys und Leclef (Bull. de l'Acad. royale de Médec. de Belg., 1896) immunisirten Pferde mit lebenden Streptococcenculturen und mit deren Filtraten und konnten sie auch mittelst der letzteren eine Schutzwirkung bei Kaninchen, die mit dem lebenden Microbium inficirt worden waren, erzielen. Marmorek vermochte mit den Filtraten kein wirksames Serum zu produciren. Doch muß hervorgehoben werden, daß die Culturen Denys' und Leclef's nicht sehr virulent waren.

Bulloch, welcher im Herbste 1895 die von Ruffer über den Streptococcus begonnenen Versuche fortsetzte (The Lancet, 2. Mai, 1896) konnte mit einem von einem Erysipelasfall erhaltenen Streptococcus, der durch die Passage durch Kaninchen in der Virulenz gesteigert worden war, Pferde immunisiren, deren Serum sodann Kaninchen, die mit dem gleichen Microbium inficirt worden waren, vor der Erkrankung und dem Tode schützte.

In den folgenden Jahren wurde die Stärke und Wirksamkeit des Marmorek'schen Serums von einer größeren Anzahl von Forschern nachgeprüft. Da der größere Theil derselben mit dem Präparate negative Erfolge verzeichnete,

während Andere, wie Merieux und Niemann, Bordet, Courmont dasselbe wirksam fanden, erscheint es nothwendig, etwas näher auf deren Untersuchungen einzugehen.

Petruschky (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankh., Bde. XVII, XVIII, XXII; Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, 1896) prüfte Marmorek's Serum nicht allein auf seine Wirksamkeit gegenüber dem von Marmorek gezüchteten Coccus, sondern auch gegenüber einem von einem Falle von Septikämie herrührenden, dessen Virulenz durch häufiges Passiren des Kaninchenkörpers auf einen hohen Grad gesteigert worden war. Wenngleich auch eine so kleine Dosis (0·000001 Cbcm.) der Cultur angewendet wurde, daß zwei der drei Controlthiere fast gar nicht inficirt wurden, so blieb doch keines der Thiere, welche am vorhergehenden Tage 0·25 Cbcm. des Immunserums erhalten hatten, am Leben. Marmorek's Serum erwies sich in Petruschky's Händen nur wirksam, und zwar in der hohen Dosis von 5 Cbcm., als er dasselbe gegen die Infection einer Ohrwunde bei Kaninchen anwandte. Er hatte mit dem eigenen Serum nie derart inficirte Thiere vom Tode retten können, während nun mit Marmorek's Serum bei mehreren Fällen der Tod um einige Tage hinausgeschoben wurde und eine locale Entzündung des Ohres eintrat. Er zog aus diesen Ergebnissen den Schluß, daß das Serum entweder durch eine unbekannte Ursache wirkungslos geworden sei oder aber, daß es wohl Schutz gegen den Streptococcus gewähre, durch welchen es producirt worden war, daß es hingegen ohne Kraft gegen den von ihm selbst benützten Coccus sei. Petruschky und viele andere Autoren erkennen die Unität des Streptococcenmicrobiums an, schreiben jedoch jedem einzelnen Streptococcenstamme eine besondere pathogene Wirksamkeit zu. Marmorek nimmt gleichfalls die Einheit des Streptococcus an, führt überdies zum Belege, daß auch die verschiedenen Infectionen und Formen desselben ineinander überzuführen seien, an, daß er im Stande war, die einer Phlegmone, einem Abscеß und einer Angina entstammenden Coccen dadurch, daß er sie

abwechselnd den Thierkörper und die im Vorhergehenden beschriebene Serumbouillon passiren ließ, zu einem solch' hohen Grade von Virulenz zu bringen, daß sie alle, ohne Unterschied ihrer Herkunft, die Versuchsthiere durch eine foudroyante Septikämie tödteten. Er konnte ferner von Coccen der kleinen, runden Form, welche einestheils in Ascites-bouillonmischung und anderentheils in ein Gemenge von 2 Theilen Eselserum und 1 Theil Bouillon geimpft wurden, im ersteren Falle Ketten mit 4—10 Gliedern der kleinen runden Form, wie solche im Blute gefunden worden waren, erhalten, während im zweiten Falle viel längere Ketten beobachtet wurden, deren Glieder doppelt so groß waren und deren jedes gleichsam aus zwei nebeneinander gelagerten Hälften zusammengesetzt sich zeigte. Auch Petruschky citirt zum Beweise, daß die verschiedenen Streptococcusinfectionen im Menschen ineinander übergehen oder eine aus der anderen entstehen können, den Fall eines Kindes an, das an typischem Rothlauf litt, welcher von einer Rißwunde in der Nase herrührte. Mit Sicherheit war diese Wunde durch die Mutter inficirt worden, welche an einer Mastitis mit nicht erysipelatösem Charakter erkrankt war.

Die Resultate, welche Aronson bald nach Petruschky über denselben Gegenstand publicirte (Berliner klinische Wochenschrift, 1896, Nr. 32), sind die folgenden: Er benützte einen Streptococcus, welcher von dem Eiter eines Falles von Phlegmone erhalten und dessen Virulenz durch die Passage durch den Thierkörper so gesteigert worden war, daß schließlich 0·00000001 Cbcm. ein Kaninchen von 1 Kgr. in zwei Tagen tödtete. Seine Culturflüssigkeit war eine alkalische Bouillon, welche 0·50 Procent Pepton und 0·10 Procent Glykose enthielt. Weder Marmorek's Serum noch das von Merieux und Niemann dargestellte konnte die inficirten Thiere retten. Das Serum der von ihm selbst immunisirten Pferde zeigte dagegen eine gewisse Heilwirkung, indem die Thiere, die 0·40—1 Cbcm. erhalten hatten, sich erholten, während die Controlthiere in weniger als 48 Stunden zu Grunde gingen. Aronson fand aber, daß

dasselbe Serum, nachdem es drei Monate mit einem Zusatz von 0·50 Procent Phenol aufbewahrt worden war, fast seine ganze Wirksamkeit eingebüßt hatte. Wegen der Opalescenz des Marmorek'schen Serums vermuthete er, daß auch dieses eine Beigabe von Phenol erhalten habe und deshalb wirkungslos geworden sei. Petruschky hingegen wies darauf hin (Centralblatt für Bakteriologie ꝛc., Bd. XX), daß er in Marmorek's Serum keine Spur von Phenol gefunden habe. Trotz alledem ist die Möglichkeit, daß das Serum auch ohne jeden Zusatz mit der Zeit seine Schutzwirkung theilweise oder ganz verliere, nicht von der Hand zu weisen und wäre es von Wichtigkeit, über diese Verhältnisse Klarheit zu erlangen.

Bornemann (Wiener klinische Wochenschrift, 1896), welcher seine Untersuchungen im staatlichen bakteriologischen Laboratorium zu Wien machte, immunisirte ein Pferd und einen Esel mit einem Streptococcus, welchen er von Marmorek erhalten hatte. Er konnte dessen Virulenz auf dem gewöhnlichen Wege nicht höher als auf 0·00001 Cbcm. bringen, welches die tödtliche Dosis darstellte. Da jedoch auch diese Menge nicht immer mit Sicherheit tödtlich wirkte, nahm er 0·0001 Cbcm. als Testgift an. Von zwei Proben von Marmorek's Serum verlängerte die eine das Leben des inficirten Thieres ein wenig, die andere war wirkungslos. Von einer dritten schützte 1 Cbcm. ein Kaninchen gegen 0·01 Cbcm. der Cultur, während geringere Mengen hierzu nicht ausreichend waren. In Bornemann's Händen war daher Marmorek's Serum selbst gegen den Streptococcus dieses Forschers nur von zweifelhafter Wirkung. Mit dem von ihm selbst dargestellten Serum erreichte Bornemann bessere Resultate, indem Dosen von 0·10 Cbcm., 0·20 Cbcm. und 0·50 Cbcm., beziehentlich von 0·20 Cbcm. und 0·50 Cbcm. genügten, um Schutzwirkung zu erzielen. Immerhin war die Kraft dieser Sera eine so schwache, daß, als Bornemann prüfen wollte, ob dieselben im Verlaufe der Zeit an Wirkung eingebüßt hätten, die Abnahme mittelst der gewöhnlichen Methoden nicht constatirt werden konnte.

Schenk setzte diese Studien im obenerwähnten Institute fort (Wiener klinische Wochenschrift, 1897), indem er weitere zwei Pferde mit dem von Marmorek herstammenden Microbium immunisirte und deren Serum in Dosen von 0·10—5 Cbcm. verwendete. Sechs mit Dosen von 0·5—5 Cbcm. behandelte Thiere blieben am Leben, während sechs andere, die 0·10, 0·10, 0·50, 0·50, 0·50 und 2 Cbcm. desselben Serums erhalten hatten, eingingen. Das Serum des anderen Pferdes war weniger wirkungsfähig, indem nur 36·6 Procent der behandelten Thiere dadurch geschützt wurden. Aus Schenk's Versuchen ist zu entnehmen, daß vollkommen frisches Serum am kräftigsten wirke, während älteres einen geringeren Schutz gewähre.

Merieux und Niemann (Berliner klinische Wochenschrift, 1896, Nr. 49) stellten mit ihrem »Antistreptococcin« und dem Serum Marmorek's, wie mit dem von Charrin und Roger dargestellten Serum vergleichende Versuche an, aus welchen die Wirkungslosigkeit des letztgenannten Präparates hervorging und sich die Thatsache ergab, daß das Serum Lyon-Vaise (Merieux-Niemann's) gegen den Streptococcus Vaise achtmal so kräftig schützte, wie Serum Marmorek, während letzteres wieder gegen den eigenen Streptococcus doppelt so stark war, wie Serum Vaise. Bordet (Annales de l'Institut Pasteur, 1897) und Courmont (Comptes rendus, 1897 und 1898) bestätigten die Wirksamkeit von Marmorek's Serum gegen dessen Streptococcus. Courmont spricht jedoch die Ansicht aus, daß dieses Serum nicht gegen den wahren Streptococcus erysipelatis Fehleisen immunisire. Da diese Mikrobien eine Familie mit nur schwierig zu unterscheidenden Gliedern bilden, schütze ein Serum, welches gegen eine Art derselben wirksam sei, noch nicht gegen alle übrigen Arten und aus diesem Grunde habe ein in allen Fällen sicher wirkendes Antistreptococcenserum noch nicht dargestellt werden können. Die Resultate seiner Untersuchungen brachten hingegen Lemoine (Comptes rendus, 1897 und 1898) zu einer entgegenstehenden Ansicht, indem dieser Marmorek's Strepto-

coccus gegen vier Rassen des menschlichen Erysipelcoccus von einiger Wirksamkeit fand. Lemoine giebt jedoch selbst zu, daß sich ihm Marmorek's Coccus gegen eine große Anzahl anderer Streptococcenrassen als unwirksam erwiesen habe.

Die von van der Velde ausgeführten Untersuchungen (Archive de Médec. experim., 1897, Bd. 9, Nr. 4) sind für die Ansicht, daß den verschiedenen Streptococcenrassen specifische pathogene Wirksamkeiten zukommen, besonders überzeugend. Dieser Forscher ging von zwei Rassen des Streptococcus, A und P aus, welche in das Ohr eines Kaninchens eingebracht, Rothlauf erzeugten und zum Tode führten, während regelmäßig gar keine Coccen im Blute und in den Organen nachgewiesen werden konnten. Nachdem er mit diesen je ein Pferd immunisirt hatte, erhielt er zwei Sera, A und P, deren jedes bemerkenswerthe Schutzkräfte gegen den Streptococcus besaß, der zu seiner Erzeugung gedient hatte. Jedoch, während Serum A eine schwache Schutzwirkung gegen den Streptococcus P aufwies, konnte das Serum P ganz und gar keinen Schutz gegen den Streptococcus A gewähren. Ueberdies schützte Serum A auch nicht gegen zwei andere Streptococcenrassen, deren Virulenz eine schwache war, sowie auch nicht gegen den von Marmorek gezüchteten, hochvirulenten Streptococcus. Hingegen zeigte es einige Schutzwirkung gegen einen anderen, ebenso giftigen Streptococcus (Belfanti), gegen welchen Serum P kräftig schützte. Ein Pferd, welches hierauf von van der Velde mit Hilfe beider Streptococcen (A und P) immunisirt worden war, lieferte auch ein gegen beide Mikrobien wirksames Serum. Man müßte demnach, um ein in allen Fällen von Streptococceninfection schutzkräftiges Serum zu gewinnen, Thiere mit so vielen Streptococcenrassen, als nur möglich, gleichzeitig immunisiren.

Bordet, welcher auch die agglutinirende Kraft des Antistreptococcenserums in Untersuchung zog, fand, daß dieselbe eine schwache sei. Van der Velde stellte in dieser Hinsicht bei seinen Sera fest, daß das Agglutinirungsvermögen

mit der Schutzwirkung gleichen Schritt halte. Demnach agglutinirte Serum A den Streptococcus A, Serum P den gleichnamigen Streptococcus, während jedes der beiden Sera gegen den anderen Streptococcus keine Wirkung zeigte und endlich das combinirte A+P beide Streptococcen agglutinirte. An der Hand dieser Thatsachen giebt er den Rath, man möge vor der Behandlung eines Patienten mit dem Serum dessen Blut daraufhin untersuchen, welchen Coccus dasselbe unter einer Anzahl von Streptococcen, die zur Immunisirung von Thieren gedient hatten, am leichtesten oder raschesten zur Agglutinirung bringe. Das Serum dieses letzteren dürfte dann die meiste Wirksamkeit gegenüber der Krankheit des Patienten aufweisen.

Auch die Untersuchungen Nocard's und Ligniere's über die von Hydrops, Pneumonie 2c. bei Pferden herrührenden Streptococcen, wie die von Mery (Comptes rendus, 1896) lassen erkennen, daß mehrere Streptococcusarten mit verschiedenen pathogenen Eigenschaften existiren. Zur Erklärung dieser verschiedenen, nicht gut unter einen Gesichtspunkt zu stellenden Eigenschaften und Verhältnisse der Streptococcusarten hat man sich zu der schon früher erwähnten Ansicht vereinigt, daß vielleicht nur ein pathogener Streptococcus existire, und daß alle die verschiedenen Streptococcenerkrankungen durch Modificationen des Streptococcus pyogenes hervorgerufen seien.

Die Ergebnisse aller angeführten Untersuchungen zeigen, daß die Antistreptococcensera wohl einige Wirkung gegen manche der Streptococcenarten besitzen, daß sie jedoch keineswegs gegen alle schützen können, und daß ihre Kräfte leicht und bald verloren gehen. Diese Umstände allein können es erklärlich erscheinen lassen, daß die Sera in den Händen der verschiedenen Forscher bald gute bald schlechte Resultate zeitigten. Cobbett (The Lancet, 9. April, 1898) spricht in seiner zusammenfassenden, kritischen Studie über Antistreptococcensera die Ansicht aus, daß dieses Heilmittel noch im Stadium der Kindheit sei, und daß es ebendeshalb noch in den Laboratorien den Gegenstand der Untersuchung an

Thieren bilden sollte, statt in diesem unfertigen Zustande in die Hände der Praktiker überzugehen. Petruschky hat die gleiche Meinung im Jahre 1896 ausgesprochen (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskrankh., Bd. XXII, Heft 3) und sie steht auch zur Zeit noch in Geltung.

Die bisherigen Resultate der Anwendung des Antistreptococcenserums in der medicinischen Praxis sind die folgenden:

Marmorek (Annales de l'Institut Pasteur, 1896, Jänner), Baginski (Berliner klinische Wochenschrift, 1896, Nr. 16) u. A. erzielten mit diesem Serum mehr oder weniger gute Resultate bei Scharlach, Erysipel und berichtete Marmorek auch über günstige Erfolge, welche bei Wochenbettfieber, Streptococcenphlegmonen, pseudomembranösen Anginen 2c. von Bar, Cuffer, Pozzi, Sevestre und Dieulafoy beobachtet wurden. Hastings (New-York med. Journ., 1897, Nr. 22) konnte in einem Falle von gesetzwidrigem Abortus mit Septikämie durch mehrmalige Injectionen von je 16 Cbcm. des Serums Heilung bringen, ebenso Hamilton Moorhead (Brit. med. Journ., 23. Jänner 1897) in einem schweren Falle von puerperaler Septikämie. Auch O'Connor (The Boston med. and surgic. Journ. Vol. CXXXIX, Nr. 19, 10. November 1898), sowie Earle Williams konnten schwere Fälle von puerperaler Sepsis durch Einspritzung von Marmorek'schem Serum (ein- oder mehrmalige Injection von 20 Cbcm.) erfolgreich behandeln. Andere Forscher, wie Durante und Siron (La Presse médic., 1896, Nr. 44), Charpentier (Wiener medicinische Presse, 1896, Nr. 22), Parascandolo (Lo sperimentale, 1894, Nr. 4) 2c. verzeichnen bei puerperaler Septikämie schwankende, Wallich negative Resultate, wie auch Josias (Semaine méd., 1896, Nr. 26), Roger (La Presse médic., 1898, Nr. 35), bei Scharlach nur zum Theile günstige oder nicht sehr ermuthigende Resultate durch die Serumbehandlung erzielten.

Das Antistreptococcenserum erwies sich in den Händen von Chantemesse (Le Bullet. méd., 1896, Nr. 1), Ron-

dot (La Presse médic., 1896, Nr. 65), und Steele (Brit. med. Journ., 1895, Nr. 1823), bei Erysipel in manchen Fällen als wirksam.

Außer bei den eben genannten Krankheiten wurde das Serum noch in folgenden Fällen in Gebrauch gezogen: Cook (Brit. med. Journ., 1896, Nr. 1870) brachte mit dem Serum einen Fall von Blutvergiftung zur Genesung, Steele (Brit. med. Journ., 1896, Nr. 1877), konnte mit demselben eine acute Gangrän sehr günstig beeinflussen. Boucheron (La Presse méd., 1896, Nr. 36), gelang es, mit diesem Serum Diabetiker gegen die bei ihnen häufig auftretende Eiterung zu schützen und vermochte ebenderselbe (Therapeutische Wochenschrift, 1896, Nr. 47), auch eiterige Dakryocystitis zu bessern. Wodon (La Presse médic. belge, 1896, Nr. 44), konnte mit dem Serum einen Fall acuter eiteriger Mittelohrentzündung, der durch Mastoiditis complicirt war, heilen. Vier Injectionen des Serums brachten nach einem Bericht von Asche (Brit. med. Journ., 5. November 1898), in einem hartnäckigem Falle von Carbunkel vollständige Heilung. Dagegen konnte Variot (Rév. internat. de Médec. et Chirurg., 1896, S. 254) in der Kinderpraxis weder bei häutiger Bräune mit Läsionen der Bronchien, welche durch Streptococceninvasion verursacht waren, noch bei membranösen Mandelentzündungen mit dem Serum Heilung erzielen. Abram (The Lancet, 1899, Nr. 8) wendete das Antistreptococcenserum bei Endocarditis mit dem Erfolge an, daß die vordem im Blute nachgewiesenen Streptococcen aus demselben verschwanden. Bei bakteriologischer Untersuchung der Milz und des Leichenblutes dieses an Embolien verstorbenen Patienten fand man Staphylococcen, jedoch keine Streptococcen. Spencer (The Lancet, 1899, Nr. 3) sah bei einer Sepsis, welche von einer acuten, durch Streptococcen erzeugten Pharyngitis ausgegangen war, vom Serum, welches man in zwei Tagen fünfmal zu je 10 Cbcm. applicirt hatte, einen günstigen Erfolg, der schließlich Heilung brachte. Ebenso günstig berichtet Wilde (The Lancet, 1899, Nr. 6), über einen Fall

von Sepsis, bei welchem im Ganzen 345 Cbcm. injicirt wurden. Bei Mischinfectionen von Phthisis pulmonum wurde das Serum gleichfalls angewandt. Der Erfolg war, daß die Streptococcen aus dem Sputum theilweise oder ganz verschwanden, und daß das Allgemeinbefinden sich besserte (Medic. News, 1899, 11. März). Mackie theilt vier Fälle, zwei von Mischinfectionen mit Staphylo- und Streptococcen, zwei nur mit ersteren mit (Brit. med. Journ., 1899, 21. Juni), welche alle trotz Anwendung des Antistreptococcenserums letal verliefen.

Einige Diphtheriefälle, bei welchen man bakteriologisch die Anwesenheit des Löffler'schen Bacillus und des Streptococcus constatirte, wurden mit einer Mischung des Diphtherie- und Antistreptococcenserums behandelt, wobei aufmunternde Resultate erzielt wurden. Nach Marmorek erreicht man denselben Zweck, indem man ein und dasselbe Pferd gegen beide Mikroorganismen immunisirt. Da bei diesen Versuchen die Erfahrung gemacht wurde, daß Pferde, welche gegen Diphtherie immunisirt waren, in hohem Grade unempfindlich dem Streptococcus gegenüber sich erwiesen, werden diese für die Praxis wichtig erscheinenden Versuche nach einer Mittheilung Marmorek's im Pasteur-Institut fortgesetzt. Hoel (Wiener klinische Rundschau, 1899, Nr. 7), welcher ein sogenanntes Doppelserum, Serum double, dadurch gewann, daß er Meerschweinchen, Ziegen, Hammel 2c. zuerst gegen Diphtherie und dann gegen Streptococceninfection immunisirte, berichtet, daß dasselbe von zweifelhafter Wirkung war. Auch Gibier hat im New-Yorker Pasteur-Institut ein combinirtes Diphtherie-Streptococcenserum dargestellt, das bei schweren Diphtheriefällen, bei welchen es sich um Mischinfectionen handelt, in Gebrauch gezogen werden soll.

XXI. Syphilis.

Van Niessen (Wiener medicinische Wochenschrift, 1899, Nr. 11, S. 489 ff.; Nr. 12, S. 543 ff.; Nr. 13, S. 598 ff.; Nr. 14, S. 656 ff.; Nr. 18, S. 856 ff.) hat jüngst eine längere Abhandlung veröffentlicht, nach welcher es ihm gelang, den Syphilisbacillus zu finden, reinzuzüchten und durch Ueberimpfung der Cultur typische Syphilis zu erzeugen. Er gewann den angeblich vielgestaltigen Bacillus, der den Diphtherie- und Smegmabacillen nahestehen soll, aus breiten Condylomen. Der Autor konnte beobachten, daß das Serum einer tertiär syphilitischen Frau die Fähigkeit besaß, die Syphilisbacillen kräftig zu agglutiniren. Es bleibt abzuwarten, ob die von dem Autor unter Aufwendung größter Sorgfalt und Beharrlichkeit erzielten Resultate bei der Nachprüfung sich als durchaus richtige erweisen werden.

Ebenso große Schwierigkeiten, welchen man bisher bei den Versuchen, dem oder den Erregern der Syphilis auf die Spur zu kommen, begegnete, traten den Forschern bei ihren Bemühungen, ein wirksames Heilserum gegen Syphilis in die Therapie einzuführen, in noch stärkerem Maße entgegen, so daß in dieser Hinsicht bisher kein greifbares Resultat erzielt werden konnte. Da Thiere sich als immun gegen syphilitische Infection erwiesen hatten, glaubte man, daß deren Blut eine das Syphilisgift unschädlich machende Substanz enthalten müsse, und daß man deshalb mit Thierblutserum beim Menschen Heilerfolge werde erzielen können. Von Bayet, Tommasoli u. A. wurde zu diesem Zwecke reines Serum von Kühen und Schafen benützt. Bayet machte innerhalb 15 Tagen sechs Injectionen, von 2 Cbcm. allmählich auf 8 Cbcm. ansteigend, und konnte eine Besserung des Allgemeinbefindens, sowie das Verschwinden der syphilitischen Geschwüre beobachten. Kollmann erzielte jedoch, ebenso verfahrend, keine Resultate.

Bessere Erfolge sahen Pellizzari und Bonaduce, wenn sie die Lymphe von erblich mit Syphilis belasteten Neugeborenen oder von secundär oder tertiär Syphilitischen subcutan einführten. Pellizzari verwendete anfangs jeden dritten Tag, später alle Tage je 1 Cbcm. Nach bequemeren Methoden verfuhren Richet und Héricourt, sowie Massa. Erstere injicirten Eseln und Hunden das Blut von secundären und tertiären Syphilitikern (das Hundeserum zeigte sich am wirksamsten, wenn dem Hunde Blut eines Syphilitikers im Stadium der Roseola injicirt worden war). Letzterer brachte das Syphilisgift durch Injectionen einem Thiere bei und Alle übertrugen sodann das Blutserum derartig behandelter Thiere auf syphilitisch erkrankte Personen. Neben günstigen Heilerfolgen, die jedoch in fast allen Fällen nur vorübergehende und — soweit dies constatirt wurde — ohne Präventiveffect waren, wurde hierdurch eine Besserung des Ernährungszustandes herbeigeführt. Pellizzari wandte sodann das Serum tertiärsyphilitischer Menschen mit einigem Erfolge, jedoch auch ohne irgend welche Präventivwirkung, an, und will Wiewo-rowsky bei dieser Behandlungsweise günstige Resultate beobachtet haben. Neumann konnte dagegen weder mit Lammserum, noch mit dem Serum von Tertiärsyphilitischen, die sonst gesund waren, nennenswerthe Erfolge erzielen. Cotterell, welcher die Ansicht ausspricht, daß das Serum von Personen mit ausgesprochener secundärer Syphilis wirksamer sei, als das von an tertiärer Syphilis Leidenden, injicirte Dosen von 0·5—5 Cbcm. und erzielte, namentlich in den Frühstadien der Syphilis, gute Resultate. Gilbert und Tominet injicirten gegen Syphilis erfolglos das Schankervirus.

Ein nach der Vorschrift von Richet und Héricourt dargestelltes Antisyphilisserum wurde eine Zeit lang von der Firma Burroughs Wellcome & Co., London, in den Handel gebracht und gelangte in Dosen von 2 Cbcm., welche nach Art der Queckſilberinjectionen am Besten in die Glutäen (Gesäßmuskeln) eingespritzt wurden, zu medicinischer

Verwendung. Die Darstellung des Präparates wurde jedoch, da von keiner Seite nachhaltige Erfolge mit demselben erzielt werden konnten, verlassen.

XXII. Tetanus.

Carle und Rattone (Studio sperimentale sull' etiologia del tetano; Accademia di medicina di Torino. 1884, Marzo) wiesen als die ersten nach, daß der vorher auf Erkältung, Ermüdung und andere Nebensächlichkeiten zurückgeführte Starrkrampf eine Infectionskrankheit sei, indem sie den Tetanus durch die Oedemflüssigkeit eines an Starrkrampf erkrankten Individuums auf Kaninchen und andere Thiere übertrugen. Nicolaïer (Beitrag zur Aetiologie des Wundstarrkrampfes, Inaugural-Dissertation, Göttingen, 1885) konnte durch Einimpfen von Gartenerde, Felderde 2c., bei Mäusen, Kaninchen, Meerschweinchen 2c. bald typische Septikämie, bald sämmtliche Erscheinungen des Tetanus hervorrufen. Bei der Section der todten Thiere wurde außer einem kleinen Abscess an der Impfstelle nichts auffälliges vorgefunden. Die Injection des Eiters dieser Wunden veranlaßte bei weiteren Versuchsthieren die gleichen Krankheitserscheinungen. Nicolaïer wies bei mikroskopischer Betrachtung dieses Virus unter vielen anderen Mikroorganismen ein Stäbchen mit endständiger Spore nach, welches einer Stecknadel oder einem Nagel glich und das er ebensowenig wie Rosenbach, Hochsinger, Bonome reinzüchten konnte. Kitasato (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., 1889, Bd. VII, S. 226) gelang die Isolirung des Bacillus tetani, indem er die große Widerstandsfähigkeit der Sporen dieses Mikroben der Hitze gegenüber und sein anaërobes Wachsthum zu diesem Zwecke verwerthete. Es wurden alle anderen auf Agar mitcultivirten Bakterien durch Erhitzen auf 80° ab-

getödtet, worauf die lebend gebliebenen Tetanussporen reingezüchtet werden konnten. Die Arbeiten von Verhoogen und Baert (Soc. roy. des scienc. nat. et médic. de Bruxell., 1888—1889), Sanchez-Toledo und Veillon (Archive de médec. expérim., 1890, II, S. 709) und von Vaillard und Vincent (Annales de l'Institut Pasteur, 1891, Jänner) ergaben die Thatsache, daß der Tetanusbacillus lediglich durch Intoxication wirke, da weder bei den an Tetanus verstorbenen Menschen noch bei nach Tetanusinfection getödteten Thieren die Bacillen anderswo, als an der Stelle der Infection, aufgefunden werden konnten. Der Tetanusbacillus bleibt dort localisirt, wo er in den Körper eingedrungen ist, und wirft von diesem Punkte aus seine Giftproducte in den Organismus. Die Wirksamkeit der Toxine des Tetanusbacillus erstreckt sich nur auf das Nervensystem. Gewisse Ganglienzellen, welche wichtig für die Muskelthätigkeit sind, werden von denselben derart angegriffen, daß eine Veränderung ihrer Erregbarkeit platzgreift, durch welche heftige Krämpfe (Trismus, Opisthotonus 2c.) ausgelöst werden. Die Veränderung dieser Nervenzellen ist unter dem Mikroskope sichtbar.

Bisher konnte man die tetanischen Gifte nicht in chemisch reinem Zustande erhalten. Brieger (Ueber Ptomaïne, Bd. III, S. 92) stellte aus Tetanusculturen drei giftige Substanzen dar: das Tetanin, welchem er die chemische Formel $C_{13}\,H_{20}\,N_2\,O_4$ beilegte, das Tetanotoxin und das Spasmotoxin. Kitasato und Weyl (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., Bd. VIII, S. 404) konnten bei ihren Arbeiten über das Tetanusgift die Resultate Brieger's nicht bestätigen. Faber (Berliner klinische Wochenschrift, 1890, Nr. 31) zeigte, daß man durch Einimpfung von höchst virulenten Tetanusculturen, die vorher durch Filtration durch ein Chamberland-Filter vollkommen keimfrei gemacht worden waren, typischen Tetanus hervorrufen könne. Da er feststellen konnte, daß die Giftigkeit der filtrirten Culturen nach dem Erhitzen durch 5 Minuten auf 65° vollständig verschwunden war, schloß

er, daß das Tetanusgift kein Ptomaïn, wie Brieger es angenommen hatte, sein könne, sondern daß es vielmehr eine fermentartige Substanz sein müsse, eine Ansicht, welcher späterhin auch Brieger (Brieger und Fraenkel, Berliner klinische Wochenschrift, 1890, Nr. 11, 12) und die anderen, mit dem Tetanusgift sich beschäftigenden Autoren, wie Tizzoni, Cattani, Vaillard ꝛc. beipflichteten. Das Tetanusgift wird an der Luft und im Sonnenlichte bald abgeschwächt. Es ist dem Schlangengifte darin ähnlich, daß es auf allen Wegen, ausgenommen per os, in den Organismus eingeführt, seine specifische Wirksamkeit entfaltet. Wie überaus mächtig dieselbe ist, geht daraus hervor, daß der hunderttausendste Theil einer filtrirten Tetanuscultur im Stande ist, eine Maus zu tödten. Wenn man erwägt, daß beim Eintrocknen eines Cubikcentimeters der Cultur höchstens 0·025 als Rückstand hinterbleiben, welche das Gift enthalten, so ergiebt sich als Dosis, welche zur Tödtung einer Maus nothwendig ist, die Gabe von 0·00000025. Nach Courmont's und Doyon's Ansicht (Société de Biologie, 1893, 11. März) ist die Wirkung des Tetanusgiftes keine unmittelbar die tetanischen Erscheinungen hervorrufende, sondern ein derartige, daß das Gift bei bestimmten nothwendigen Wärmegraden direct auf die Nervenzellen fermentirend einwirkt, wodurch diese wesentlich verändert und giftige Substanzen mit strychninähnlicher Wirkung in Freiheit gesetzt werden, zu welchem Vorgange die Zeitdauer der Incubation in Anspruch genommen werde. Von den beiden Autoren konnte ein Starrkrämpfe erregender Stoff aus den Muskeln, dem Blute und dem Urin von Thieren, die an Tetanus zu Grunde gegangen waren, isolirt werden. Die Ansicht dieser beiden Autoren ist mit der Ehrlich'schen Hypothese nicht in Einklang zu bringen.

Ransom spritzte das Tetanusgift in tödtlicher Dosis Tauben ein und untersuchte, nach dem Tode der Thiere, deren einzelne Organe auf Giftgehalt. Er fand überall beträchtliche Giftmengen, bloß im Centralnervensysteme war keine Spur davon vorhanden. Dieser Befund ist für die

Ehrlich'sche Hypothese eine Stütze, da dieselbe behauptet, daß die von Bakterien abstammenden Stoffe, wenn sie giftig für ein Individuum sein sollen, in bestimmten lebenden Körpertheilen eine Bindung erfahren müssen. In der Folge wurde von Ransom und unabhängig von ihm auch von Wassermann und Takaki (Berliner klinische Wochenschrift, 1898) im Rückenmark gesunder Tauben, Meerschweinchen und Pferde eine Substanz aufgefunden, die in ausgesprochenem Maße tetanusgiftbindend war und die schützenden Eigenschaften der bekannten Antitoxine besaß.

Auch Milchner wies, indem er eine Hirnemulsion (5·0 Kalbshirn + 10 Cbcm. 0·7procentige Kochsalzlösung) und eine 0·10procentige Lösung von festem Tetanusgift aufeinander einwirken ließ, nach, daß das Tetanusgift von einem unlöslichen Bestandtheil der Nervenzellsubstanz chemisch gebunden werde. Durch Kochen wird dieses in der Gehirnmasse enthaltene Antitoxin zerstört. Diese Erfahrungen haben auch schon therapeutische Verwerthung gefunden. Von Krokiewicz (Wiener klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 28) wurde bereits der dritte Fall von Tetanus traumaticus mitgetheilt, der durch Injection von Gehirnemulsion geheilt wurde. Die erste Injection wurde am neunten Krankheitstage gemacht, worauf die Krämpfe erheblich nachließen. Es wurde noch einmal injicirt und konnte die Patientin am siebzehnten Tage nach Beginn der Krankheit geheilt entlassen werden.

Brieger und Cohn (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., Bd. XV, S. 1) schieden aus Pepton-Kalbfleischculturen des Tetanuserregers, deren Virulenz durch Zufügen von Typhusgift aufs höchste gesteigert worden war, und welche durch hartgebrannten Thon filtrirt wurden, durch Zusetzen von Ammoniumsulfat ein Tetanustoxin ab, von welchem 0·0000001 genügte, um eine Maus von 15·0 in typischer Weise an Tetanus umkommen zu lassen. Da dieser Giftstoff noch Eiweiß, Pepton, Aminosäuren, Ammoniumsulfat ꝛc. beigemengt enthielt, wurde er zur Reinigung vorsichtig mit basischem Bleiacetat behandelt

und sodann der Dialyse unterworfen. Das gewonnene Toxin ist ein schneeweißes, in Wasser lösliches Pulver von geringer Haltbarkeit, welches chemisch nicht mehr als Eiweißstoff charakterisirt werden kann. Brieger und Boer (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1896, Nr. 49) haben später das amorphe Tetanustoxin in reinem Zustande nach der Brieger-Fraenkel'schen Methode dargestellt. Es wurde das Gift wie oben durch Ammoniumsulfat ausgefällt, dasselbe gelöst und mit Sublimatlösung (auf 10 Cbcm. toxinhaltiger Flüssigkeit 10—20 Cbcm. $HgCl_2$lösung 1 : 2000) abgeschieden. Die Zerlegung der sorgfältig ausgewaschenen Quecksilberchlorid-Toxinverbindung erfolgte, wie bei der Isolirung des Diphtherietoxins angegeben, mit Hilfe der drei Ammonsalze. Mit einer dem ursprünglichen Flüssigkeitsquantum entsprechenden 3procentigen, oder bei großer Flüssigkeitsmenge, mit einer 6procentigen Ammoniumbicarbonatlösung wurde die Doppelverbindung gut durchgeschüttelt, worauf man soviel Ammoniumphosphat zufügte, bis alles in Lösung ging und durch Zinkphosphat eine Trübung entstand. Nach dem Absetzen des letzteren wurde durch gehärtete Filter filtrirt und das Filtrat mit Ammoniumsulfatlösung gesättigt, wodurch dem Toxin die Löslichkeitsbedingungen entzogen werden. Durch Wiederholung dieses Processes wird das Toxin in möglichst reinem Zustande, jedoch in sehr geringer Ausbeute erhalten. Der Wirkungswerth des Präparates erwies sich als ein enorm hoher, zur Zeit noch nicht bezifferbarer. Roger und Josué (Société de Biologie, 26. November 1898) fanden, daß das Tetanustoxin durch salzsaures Betaïn wirkungslos gemacht werde. 1 Cgr. dieser Substanz neutralisirt einen Tropfen des Toxins und schwächt die Wirkung von $2^1/_2$ Tropfen sehr erheblich.

Die von vielen Seiten angestellten Versuche, das in seiner Giftigkeit einzig dastehende Tetanustoxin zur Immunisirung von Thieren gegen Tetanus zu verwerthen, blieben geraume Zeit hindurch ohne Erfolg. Behring und Kitasato (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1890, Nr. 49) waren die ersten, welche mit Hilfe dieses Giftes eine Methode zum

Schutze von Thieren gegen den Tetanus ausfindig machen konnten. Die von ihnen geimpften Kaninchen zeigten sich nicht nur gegenüber der Einspritzung des lebenden Tetanusbacillus, sondern auch derjenigen des Tetanustoxins gegenüber unempfindlich. Das Serum dieser Thiere hatte schützende und heilende Eigenschaften, indem tetanusinficirte Mäuse refractär wurden. Behring und Kitasato nahmen damals an, daß das im Serum vorhanden gedachte Antitoxin fähig sei, das Tetanusgift zu zerstören. Zur Entscheidung dieser Frage machten Behring und Knorr den folgenden Versuch. Sie erhitzten im Reagensglase eine Mischung von Serum und überschüssigem Tetanusgift auf 65° eine halbe Stunde hindurch. Bei dieser Temperatur wird das Tetanusgift für Mäuse selbst in großen Dosen unschädlich, die specifische Wirkung des Heilserums bleibt jedoch erhalten. Nur dann, wenn die nicht erhitzte Mischung Mäuse unter tetanischen Erscheinungen tödtete, die erhitzte aber nicht, und nur dann, wenn weiter die mit erhitzter Mischung behandelten Mäuse bei gleichzeitiger anderweitiger Intoxication mit Tetanuscultur gegen die tödtliche Wirkung derselben geschützt waren, war nach Ansicht der Autoren der Beweis geliefert, daß noch wirksames Antitoxin in der Mischung vorhanden sei, daß also die beiden wirksamen Stoffe nebeneinander existiren und gegenseitig aufeinander nicht in eingreifender Weise einwirken. Das Ergebniß dieser Versuche macht nun in der That diese Annahme wahrscheinlich: die Mischung war nach dem Erhitzen ungiftig geworden und es erwiesen sich nicht nur die damit behandelten Mäuse als immun gegen eine nachfolgende Tetanusintoxication, sondern sie blieben, auch wenn sie vorher mit einer sicher tödtlichen Dosis vergiftet waren, nach dem Einspritzen der erhitzten Mischung am Leben. Da jedoch einige Controlversuche mit dem auf 65° erhitzten Tetanusgift ohne Zusatz von Serum überraschender Weise die Thatsache ergaben, daß das erhitzte und dadurch abgeschwächte Gift für sich allein die Fähigkeit zeigt, nicht blos Mäuse zu immunisiren, sondern sie auch noch nach

der Vergiftung vom Tode zu retten, so konnte man nicht mit Sicherheit entscheiden, ob das Gift durch das Serum zerstört werde oder nicht. Nach Roux' Versuchen (Annales de l'Institut Pasteur, 1894, October) ist das Serum nur fähig, solche tetanusempfindliche Thiere gegen diese Infection zu schützen, welche noch nicht unter dem Einflusse irgend eines anderen Mikroben oder der von Mikroorganismen producirten Gifte gestanden und somit künstlich weniger resistent gemacht worden sind. Injicirt man nämlich das Gemisch des antitoxischen Serums und einer Tetanuscultur subcutan Meerschweinchen, die früher der Wirkung von Culturen des Vibrio Massauah, des Prodigiosus-, Kolibacillus, der Streptococcen ꝛc. ausgesetzt gewesen waren, und zur Zeit äußerlich gesund erscheinen, so kommt das Serum nicht zur Schutzwirkung, die Thiere werden vom Tetanus ergriffen. Das Toxin konnte in diesen Fällen demnach nicht zerstört worden sein. Nocard ist der Ansicht, daß das Antitoxin des Serums das Tetanusgift nicht zerstöre, sondern daß es nur bei nicht vorerkrankten Thieren im Stande sei, die Energie bestimmter Zellen in solchem Sinne zu steigern, daß sie der Giftwirkung widerstehen und sie unschädlich machen können.

H. Buchner (VIII. internationaler Congreß für Hygiene und Demographie, Budapest, 1894) nimmt an, daß die Antitoxine bei ihrer großen Widerstandsfähigkeit gegen Licht, Wärme, Fäulniß und bei ihrer ausgesprochen specifischen Natur von den specifischen Bakterienzellen abstammen. Er sieht eine Bestätigung dieser Annahme in den obigen von Behring und Knorr angestellten Versuchen, sowie in analogen Ergebnissen von Brieger, Kitasato, Wassermann, Klemperer, Neucki. Eine directe Umwandlung der Toxine in Antitoxine will Smirnow durch elektrische Einwirkung bewerkstelligt haben (so bei künstlichem Diphtherieantitoxin, s. S. 68). Daß das Tetanusgift durch das Antitoxin des Serums nicht zerstört werde, wies Buchner in folgender Weise nach: Es wurde festgestellt, daß bei länger dauerndem Contact von Gift und Anti-

toxin eine allmähliche Abnahme der Giftwirkung nicht eintrete. Ferner wurde gefunden, daß eine Mischung von Tetanustoxin und Antitoxin, die für weiße Mäuse vollkommen unschädlich war, bei Meerschweinchen stärkere tetanische Wirkungen zeigte. Bei einer thatsächlichen Giftzerstörung hätte die Injection der völlig wirkungslos gewordenen Mischung bei jeder Thiergattung unschädlich bleiben müssen. Daraus muß man die indirecte Gegenwirkung des Antitoxins durch Vermittelung des lebenden Organismus annehmen.

Tizzoni und Cattani (Centralbl. für Bakter. 2c., Bd. IX, 1891; Berlin. klin. Woch., 1893) bedienten sich zur erfolgreichen Immunisirung von Tauben und Hunden gegen den Starrkrampf kleiner Dosen von Tetanusculturen. Das feste Tetanusantitoxin, welches diese beiden Autoren darstellen, wird erhalten, indem das Serum eines hochimmunisirten Pferdes im Vacuum über Schwefelsäure bis zur Trockene abgedunstet wird. Es stellt ein aseptisches Pulver dar, welches vor Feuchtigkeit geschützt, an einem kühlen und dunkeln Orte sich mindestens zwei Jahre ohne Zersetzung aufbewahren läßt. 1·0 dieses festen Antitoxins entspricht 10 Cbcm. des Tetanusheilserums, dessen immunisirende Kraft, in vitro berechnet, 80.000 J.-E. auf jeden Cubikcentimeter beträgt. Die toxische Einheit stellt jene geringste Menge von filtrirter Cultur dar, welche fähig ist, 1 Kgr. Kaninchen binnen 4—5 Tagen zu tödten. Bei den Culturen Tizzoni's beträgt die toxische Einheit auf das Kilogramm Kaninchen durchschnittlich 0·001 Cbcm., demnach vermag der Inhalt eines Originalfläschchens (5·0 trockener Substanz mit 4,000.000 J.-E.) in vitro 4 Cbcm. Cultur zu neutralisiren.

Vaillard (Société de Biolog., 1891, 21. Febr.) filtrirte die Culturen und erhitzte sie sodann eine Stunde lang auf 60°, wodurch die Virulenz vernichtet wurde, während die Fähigkeit des Toxins, Immunität zu erzeugen, erhalten blieb. Später benützte dieser Forscher (Annales de l'Institut Pasteur, 1892, April) Tetanusculturen, welche

durch Jodwasser abgeschwächt waren oder er immunisirte Thiere durch Anwendung äußerst geringer Dosen des Virus. Zur Gewinnung von Serum, welches vornehmlich präventiv gegen Tetanus, aber auch curativ gegen diese Erkrankung benützt wird, gehen Vaillard, Roux und Nocard (Académie de Médecine, 1895, 22. Oct.) jetzt in folgender Weise vor: Sie spritzen Pferden entweder äußerst kleine Dosen des reinen Toxins, oder das auf 65—70° erhitzte Toxin, oder endlich solches Tetanusgift ein, welches durch Vermischung mit Gram'scher Jodlösung in seiner Wirksamkeit abgeschwächt worden war. Die Injectionen werden in rascher Aufeinanderfolge gemacht, indem allmählich die Dosis eine Steigerung erfährt. In Befolgung dieser Methode konnten die Autoren Pferden Injectionen von 250—300 und bis 600 Cbcm. der abgeschwächten Culturen ohne Schaden appliciren. Das Serum dieser Pferde war geeignet, Thiere bei beabsichtigter oder zufälliger Infection vor dem Tetanus zu schützen. Nach Vaillard (Académie des Sciences, 1895, 27. Mai) ist die Präventivwirkung des Serums eine sichere und vollständige, wenn der Sitz der Infection im subcutanen Bindegewebe sich befindet, während sie unsicher wird, wenn man das Virus in die Tiefe eines Muskels einbringt. Derartige Thiere können, nachdem sie ein, zwei oder auch drei Monate hindurch keine Beeinträchtigung der Gesundheit erfahren haben, dann noch tetanisch werden. Diese Spätwirkung ist darauf zurückzuführen, daß die Phagocyten ihre Aufgabe, das Virus vollkommen unschädlich zu machen, in den Muskeln in unsicherer und beschränkter Weise ausführen, während sie derselben im subcutanen Bindegewebe leicht und schnell nachkommen.

Behring machte bei seinen Versuchen zur Immunisirung und Heilung von Thieren beim Tetanus (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., Bd. XII, 1892) die folgenden Erfahrungen: Es läßt sich ohne alle Gefahr die Immunisirung von Thieren in der Weise schnell und sicher erreichen, daß man von ganz inoffensiven Culturen zu immer wirksameren

aufsteigt. Zu diesem Zwecke kann man a) so verfahren, daß man von der unveränderten Cultur oder noch besser von dem Filtrat derselben etwa mit dem 20. Theil der tödtlichen Minimaldosis beginnt und innerhalb von vier Wochen bis zur doppelten Menge derselben ansteigt, oder b) indem man größere Culturmengen durch Jodtrichloridzusatz weniger wirksam macht und damit die Behandlung einleitet. Für die Immunisirung von Pferden und Schafen schreibt Behring gewissermaßen ein Immunisirungsrecept, welches hier folgt: Man verschaffe sich, wenn man ein Pferd immunisiren will, eine größere Menge, mindestens 200 Cbcm., Tetanusbouilloncultur von solchem Wirkungswerth, daß 0·75 Cbcm. genügen, um mit Sicherheit ein ausgewachsenes Kaninchen in 3—4 Tagen zu tödten (durch Versuche an Mäusen überzeugt man sich bei einer solchen Cultur, daß noch von einer 500fachen Verdünnung derselben 0·10 bis 0·20 Cbcm. genügen, um jede Maus in spätestens drei Tagen an Tetanus sterben zu lassen). Diese 200 Cbcm. Cultur versetze man mit Carbolsäure bis zu einem Gehalt von 0·50 Procent behufs Conservirung bei längerer Aufbewahrung.

Die carbolsäurehaltige Culturflüssigkeit werde dann in die folgenden Portionen abgetheilt:

1. 20 Cbcm. bleiben ohne weiteren Zusatz;

2. 40 Cbcm. werden mit einem Zusatz von 0·125 Procent JCl_3 versehen;

3. 60 Cbcm. erhalten einen Zusatz von 0·175 Procent JCl_3;

4. 80 Cbcm. erhalten einen Zusatz von 0·25 Procent JCl_3.

Das Pferd werde nun zuerst mit der Mischung Nr. 4 behandelt. Davon soll es zuerst 10 Cbcm., nach acht Tagen 20 Cbcm., nach weiteren acht Tagen, falls wie zu erwarten, eine Fieberperiode inzwischen überwunden ist, wiederum 20 Cbcm., den Rest nach weiteren drei Tagen subcutan erhalten.

Die Mischung Nr. 3 werde dann in zwei Portionen zu je 30 Cbcm. in achttägigen Intervallen injicirt.

Die Mischung Nr. 2 folge in zwei Portionen zu 20 Cbcm.

Von der Culturflüssigkeit ohne Jodtrichlorid beginne man mit 0·50 Cbcm., nachdem man sich vorher durch Blutentnahme und Prüfung des Serums überzeugt hat, daß dasselbe für Mäuse ein Immunisirungsvermögen von mindestens 1 : 100 hat, widrigenfalls beginne man mit 0·25 Cbcm.

Von fünf zu fünf Tagen kann dann die Dosis der subcutanen Injectionen virulenter Cultur verdoppelt werden.

Bei Schafen kann das Tempo der Behandlung erheblich schneller sein als beim Pferde. Nach der zweimaligen Injection von 10 Cbcm. der 0·175 Procent JCl_3 enthaltenden Cultur in fünftägigen Pausen geht man sofort zur Mischung Nr. 2 über, indem man die Behandlung mit der Injection von 5 Cbcm. beginnt und in fünftägigen Pausen die Dosis verdoppelt, bis man zu 20 Cbcm. gekommen ist. Fünf Tage darauf kann sofort 1 Cbcm. virulenter Cultur eingespritzt und dann in fünftägigen Intervallen die Dosis jedesmal verdoppelt werden. Sollte aber im Verlaufe der Behandlung zu der Zeit, wo eine neue Injection zu machen ist, Fieber (Temperatur über 40°) oder kolikartige Erkrankung und Meteorismus bestehen, so ist bis zum vollständigen Verschwinden dieser Symptome die Weiterbehandlung zu sistiren und nachher nicht die nach dem Schema zu wählende höhere, sondern die letztangewendete Dosis zu wählen. Schließlich empfiehlt Behring, sinngemäße Abänderungen dieses Schemas je nach dem Alter der Thiere und nach dem Eintritt nicht voraus zu berechnender Zwischenfälle vorzunehmen und bezeichnet es als sehr zweckmäßig, sich von dem Fortschreiten des Immunisirungsprocesses dadurch Kenntniß zu verschaffen, daß man regelmäßig Blut entnimmt und die immunisirende Wirkung des Serums an Mäusen in den verschiedenen Phasen der Behandlung prüft. Es hat sich hierbei herausgestellt, daß das Blut von Pferden,

die gegen Tetanus immunisirt werden, anfänglich gar keine immunisirende Wirkung zeigt. Erst nach Ablauf von etwa zwei Wochen seit dem Behandlungsbeginn enthält es toxische Substanzen. Einige Zeit danach ist es schwach immunisirend, so daß mit 1 Cbcm. des Serums der Tetanustod zwar nicht verhindert, jedoch um einige Tage hinausgeschoben wird. Nach einer weiteren Woche ist zur Immunisirung einer Maus die Injection von 0·80 Cbcm., noch später eine solche von 0·50 Cbcm. ausreichend. Diese Reihenfolge wiederholte sich regelmäßig bei allen Thieren.

Die immunisirten Thiere wurden soweit gebracht, daß sie weit mehr als 100 Cbcm. solcher Culturen ohne Schaden vertrugen, von welchen 0·20—0·50 Cbcm. zur sicheren Tödtung von Controlpferden, beziehungsweise Controlschafen ausreichten. Der Immunisirungswerth des aus ihrem Blute gewonnenen Serums beträgt 1 : 200.000, bis zu 1 : 1,000.000 und konnte sogar bis zu 1 : 10 Millionen gesteigert werden. Bei der Annahme, daß für die Immunisirung eines Menschen gegen Tetanus die Verhältnisse ähnlich liegen wie für die Immunisirung von Mäusen, würde der Immunisirungswerth von 1 : 1,000.000 besagen, daß für einen Menschen mit 50 Kgr. Körpergewicht der 20. Theil eines Cubikcentimeters des Tetanusheilserums ausreichend sei, um demselben Impfschutz zu verleihen, wenn ihm *sofort* nach einer absolut tödtlichen Tetanusinfection die angeführte kleine Quantität des Heilserums subcutan applicirt wird. Mit diesem Serum ist man demnach im Stande, den Menschen präventiv vor Tetanus zu schützen, wozu die Impfung mit einem Tropfen des Serums ($= {}^1/_{20}$ Cbcm.) genügt und ihn weiter auch nach einer sofort der Infection folgenden Einspritzung zu heilen. Unter der Voraussetzung, daß für die Heilung des Menschen dieselben Verhältnisse zutreffen, wie für kleine und große Versuchsthiere, ist die Minimaldosis für einen Menschen mit 50 Kgr. Körpergewicht bei einem Serum mit dem Immunisirungswerth 1 : 1,000.000 auf 50 Cbcm. anzusetzen. Nach *Behring's* Berechnung würden weit vorgeschrittene, kurz

vor dem Tode stehende Tetanusfälle erst durch die hundertfache Menge davon, also durch 50 Cbcm. eines Serums vom Immunisirungswerthe 1:100 Millionen gerettet werden können.

Brieger, Kitasato und Wassermann (Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. XII, 1892, S. 187 ff.) nehmen als erwiesen an, daß in manchen zellen- und blutreichen Drüsen des Organismus solche Substanzen vorhanden sein müssen, welche giftige Zwischenproducte und Fermente des normalen Stoffwechsels unschädlich zu machen haben. Es schien den drei Autoren nicht unwahrscheinlich, daß diese Substanzen auch für die pathologischen Bakteriengifte nicht gleichgiltig sein und als Abschwächungsmittel für deren Giftwirkung zu gebrauchen sein würden. Sie stellten in dieser Erwägung folgendes, in der That wirksames Präparat, her: Es wurden 2—3 Thymusdrüsen sofort nach der Entnahme aus den Thieren in das Laboratorium gebracht und mittelst der Fleischhackmaschine fein zerkleinert. Zu dieser Masse wurde die gleiche Gewichtsmenge Wasser gegeben und das Gemisch einige Male umgerührt, worauf es etwa 12 Stunden lang im Eisschranke stehen gelassen wurde. Nach dieser Zeit colirte man durch Gaze und preßte schließlich den Organbrei durch die Fleischpreßmaschine fest aus. Es resultirte eine trübe, stark schleimige Flüssigkeit, die auf eine geeignete Weise sterilisirt werden mußte. Um zu verhindern, daß die gelösten Bestandtheile durch das Erhitzen nicht ausfallen, setzt man doppeltkohlensaures Natrium zu und verdünnt mit Wasser. Meistens genügt die Verdünnung der Stammflüssigkeit mit der gleichen Menge Wassers und ein Zusatz von Natriumbicarbonatlösung bis zur schwachen Bläuung des Lackmuspapieres. Die Lösung wird sodann in einem geräumigen Kolben 15 Minuten hindurch bei 100° im Dampfkochtopfe erhitzt. Sie nimmt hierdurch eine graubraune Farbe an und es bleibt alles in Quellung mehr denn in Lösung. Nachdem die Flüssigkeit erkaltet ist, entfernt man aus derselben wenige größere Flocken, die trotzdem ausfielen, indem nochmals durch ein

feineres Leinen colirt wird. Die nunmehr erhaltene Flüssigkeit ist milchig opalescirend und mischt sich in allen Verhältnissen mit Wasser. Zum Gebrauche wird sie in Reagensgläser übergefüllt und nochmals sterilisirt. Mittelst dieses Thymusauszuges bewerkstelligten die Autoren die Schwächung ihrer Tetanusculturen. Die Versuche an Thieren über den Giftwerth einer Thymustetanuscultur ergaben, daß die in den Thymuszellen enthaltenen Stoffe die Giftentwickelung auf $^1/_{5000}$—$^1/_{3000}$ der gewöhnlichen Giftigkeit herabsetzten. Zur Immunisirung von Mäusen wurden diesen Thieren innerhalb von vier Wochen 10 Dosen einer Thymustetanusmischung (Thymusauszug mit bereits vollentwickelter Culturflüssigkeit), die von 0·03 Cbcm. bis 1 Cbcm. allmählich anstiegen, intraperitoneal injicirt. Sodann wurden die stets sehr munteren Thiere mit einer Oese Tetanusagarcultur subcutan an der Schwanzwurzel inficirt. Die vorbehandelten Thiere blieben wohlauf, während die Controlthiere innerhalb der nächsten 24 Stunden an Tetanus starben. Mittelst der Combination von Thymusauszug und Tetanuscultur konnten Kaninchen binnen 14 Tagen gegen Tetanus geschützt werden.

Die Versuche der Anwendung des Tetanusantitoxins (Tizzoni und Cattani) und des Tetanusheilserums (Behring, Roux) beim Menschen haben ergeben, daß selbst die stärksten bisher dargestellten Präparate nicht sicher im Stande sind, acute, weit vorgeschrittene Tetanusfälle zu heilen, daß die Heilkraft oft bei langsamer verlaufenden Fällen versagt, daß jedoch die Präventivwirkung eine vollkommen sichere, in allen Fällen zutreffende sei. Die Ansicht aller Forscher, welche sich mit der Serumtherapie des Tetanus eingehender beschäftigt haben, geht einmüthig dahin, daß es ein Fehler sei, wenn man beim Verdachte auf Tetanusinfection den Ausbruch der Erscheinungen abwarte, daß man es sich vielmehr zur Regel machen müsse, in solchem Falle sogleich mit der Seruminjection zu beginnen, von der festgestellt ist, daß sie in keinem Falle schadenbringend sein kann. Um die Wichtigkeit des rechtzeitigen, serotherapeutischen Einschreitens zu beleuchten, seien

hier zwei diesbezügliche Versuche Nocard's angeführt. Dieser Forscher injicirte unter die Haut eines vollkommen gesunden Meerschweinchens einen Cubikcentimeter eines Tetanusvirus, welches in der Gabe von $^1/_{500}$ Cbcm. tödtlich war. Trotzdem das Thier die 500fache Dosis der tödtlichen erhalten hatte, blieb es während 20—30 Stunden und noch länger anscheinend gesund. Erst nach dieser Periode der Incubation zeigten sich die ersten tetanischen Erscheinungen. Das Gift hatte sich während dieser Zeit langsam im Organismus verbreitet, war von einer Ganglienzelle zur anderen gewandert, die specifischen Veränderungen an denselben setzend, bis zum Momente, in welchem, nach völliger Sättigung des Organismus, der Starrkrampf zum Ausbruch kam. Da das Serum die durch das Toxin in ihrer Wesenheit veränderten Ganglienzellen zu regeneriren nicht fähig ist, sieht man unschwer ein, daß die Anwendung des Serums in diesem Momente nutzlos sein muß. Der folgende weitere Versuch Nocard's zeigt noch deutlicher die Unzulänglichkeit des Serums bei constatirtem Tetanus. Es wurde unter die Haut der Schwanzspitze dreier langschwänziger Schafe ein kleiner, mit getrockneten Tetanussporen besetzter Splitter eingebracht. Die Thiere blieben unter ständiger Beobachtung und wurde zweien derselben sogleich nach dem Ausbruch der tetanischen Erscheinungen das Schwanzende, 20 Cbcm. über der Infectionsstelle, abgeschnitten. Eines der beiden amputirten Thiere erhielt Injectionen eines hochwirksamen Serums in zweistündlich wiederholten Dosen von 10—15—20 Cbcm. Das Ergebniß war, daß alle drei Thiere gleich schnell starben, ohne daß ein sichtbarer Unterschied in der Entwickelung der Krankheit wahrzunehmen war, es sei denn, daß das mit Serum behandelte Thier weniger zahlreiche und weniger starke Anfälle aufwies. Sahli (Ueber die Therapie des Tetanus ꝛc., Basel 1895) empfiehlt, um frühzeitig die Serumtherapie einleiten zu können, daß die Secrete jeder inficirten Wunde regelmäßig mikroskopisch untersucht werden sollten. Eine solche Forderung würde nach Ansicht dieses Forschers ebenso

leicht durchzuführen sein, wie die obligaten regelmäßigen Untersuchungen des Sputums von Tuberculoseverdächtigen. In solcher Weise ließen sich viele Fälle noch genug frühzeitig diagnosticiren, sie könnten gewissermaßen »abgefangen« werden und die Serumtherapie würde dann ohne Zweifel von bestem Erfolge begleitet sein.

In einem weiteren Punkte bei der Behandlung des Tetanus sind die Forscher einig, nämlich daß die Serumbehandlung die alte Behandlungsmethode nicht auszuschließen habe. Wie schon früher auseinandergesetzt wurde, handelt es sich beim Tetanus um eine reine Intoxication und darum muß es von Wichtigkeit sein, den Herd derselben, die oft nur unscheinbare Wunde, gründlich zu desinficiren und, wenn nöthig, chirurgisch zu behandeln, damit die Fortsetzung der Vergiftung verhindert werde. Einer solchen combinirten Behandlungsmethode spricht auch Sahli in seiner obenerwähnten Abhandlung das Wort. Er nennt die Localbehandlung sogar das erste zu erfüllende Gebot, damit von der Infectionsstelle aus nicht immer neue Giftmengen resorbirt werden. Die sogenannten symptomatischen Mittel (Chloralhydrat, Opium 2c.) sind gleichfalls anzuwenden, um die Folgen der Krankheitsursachen des Tetanus für den Körper bis zu einem gewissen Grade unschädlich zu machen. Als Folge der Nachwirkung des Tetanusgiftes kommt die Erregbarkeitsveränderung der Ganglienzellen der motorischen Nerven zur Erscheinung, die sich in Krämpfen 2c. kundgibt. Diese können nur durch die symptomatischen Mittel beeinflußt werden. Die Wirkung des Heilserums ist gegen die Krankheitsursache des Tetanus gerichtet. Sie wird sich nicht unmittelbar durch ein baldiges Nachlassen der Krämpfe äußern, da jene Giftmengen, welche durch das Serum unschädlich gemacht werden, zu dieser Zeit noch latent sind. Die Erscheinungen können sich unter der Einwirkung des Serums nur nicht mehr verschlimmern, und es verläuft die Krankheit allmählich milder, sowie in kürzerer Frist. Die bereits bestehende Erregbarkeitsveränderung wird im Genesungsfalle ausschließlich durch

den Organismus selbst, beziehungsweise durch den Stoffwechsel gut gemacht und sind die früher genannten Narcotica geeignet, bis zu einem gewissen Grade diesen Vorgang zu unterstützen.

Eine große Reihe von Autoren hat in den letzten Jahren über Heilversuche bei Tetanus mit theils günstigem, theils ungünstigem Ausgange berichtet. So veröffentlichten Tizzoni und Cattani mehrere Fälle von Tetanus, die mit dem von den Autoren dargestellten Serum geheilt wurden. Escherich (Wiener klinische Wochenschrift, 1893, Nr. 32, S. 586) verzeichnete in vier mit Tizzoni's Antitoxin behandelten Fällen von Trismus und Tetanus neonatorum einen günstigen Ausgang. Erfolgreich wandte auch Marriot (British medic. Journ., 1895, 15. Jänner, S. 133) dieses Präparat an, ebenso Langdale (l. c., S. 924), Barnard (l. c., S. 418), Marking Jones (Quarterly medic. Journ., 1895, Jänner), Fenwick (l. c., 23. Februar), Hacker (Wiener klinische Wochenschrift, 1894, 25. November), viele italienische, französische, deutsche Autoren 2c. Dagegen verzeichneten mit dem Serum keinen Erfolg Renon (Annales de l'Institut Pasteur, 1892, April), Lacy Firth (British medic. Journ., 1895, 19. Jänner), der auch einen Fall von Tetanus neonatorum mit dem Serum behandelte, Werner, Müller (Münchener medicinische Wochenschrift, 1899, Nr. 9) u. v. A. Holsti (Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. XXXVII, Heft 5 und 6) stellte 171 Fälle von Tetanus, die mit Antitoxin behandelt worden waren, zusammen. Von diesen führten 97 zur Genesung, 74 zum Tode. Da die Sterblichkeit bei nicht mit Tetanusserum behandelten Personen angeblich 40 bis 45 Procent beträgt, ist das Resultat dieser Behandlung (43·2 Procent) kein besonders günstiges zu nennen. Nach einer früheren Zusammenstellung in der Münchener medicinischen Wochenschrift, 1897, 16. November, betrug die Sterblichkeit von mit dem Serum behandelten Tetanischen 41·8 Procent. Nach der Zusammenfassung Köhler's (Münchener medicinische Wochenschrift, Nr. 45 und 46,

1898) wurden von 96 mit Serum behandelten Tetanusfällen 65·6 Procent Heilungen erzielt.

Um das schon zu den Nervenelementen gelangte und bereits verankerte Toxin besser zu treffen, schlugen Roux und Borrel (Annales de l'Institut Pasteur, 1898, April) die intracerebrale Injection des antitoxischen Serums vor. Die meisten Autoren, so Hue, Quénu, Réclus, Chaput, Hartmann, Folett, Richelot, Bacaloglu, Robert ꝛc. hatten mit den Duralinjectionen entschiedenen Mißerfolg. Dagegen verzeichneten Gunlette (The Lancet, 8. Juli 1899), Forgue und Roger Heilungsresultate, ersterer bei intracerebraler und subcutaner Anwendung des Serums, letztere durch die Duralinjection, nachdem die vorhergehenden subcutanen Einspritzungen ohne Erfolg geblieben waren. Kolle (Berliner klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 24, S. 520), ist der Ansicht, daß es bei Ausbruch der Tetanuserscheinungen meistens ebensowenig mit Hilfe der directen Blutinfusion wie der Duralinfusion auch großer Mengen des höchstwerthigen Tetanusantitoxins gelingt, das Gift zu paralysiren. Auch andere Forscher, wie Blumenthal-Jacobi (Berliner klinische Wochenschrift, 1898, Nr. 40) ꝛc. haben die Duralinfusion als nutzlos verworfen.

Die Schutzwirkung des Tetannsheilserums betreffend wurde früher ausgesprochen, daß dieselbe eine vollkommen sichere sei und in allen Fällen zutreffe. Zur Unterstützung dieser Behauptung sei hier auf die diesbezüglichen Aeußerungen Nocard's (Académie de médec., 1895, 22. October), Bazy's (Société de Chirurg., 1896, 26. Februar), Réclus' (Landouzy, Les Sérotherapies, S. 52, Paris, Carré & Naud), Vaillard's, Roux's, Borrel's, Behring's u. v. A. hingewiesen. Einige der Genannten führten in den Spitälern, in welchen sie ihren Beruf ausüben, die Gepflogenheit ein, jedem Patienten, welcher mit einer durch Erde oder sonstigen Schmutz verunreinigten Wunde eingebracht wurde, wiederholt präventive Seruminjectionen zu appliciren (am ersten, zweiten und zehnten Tage je 10 Cbcm.). Es hat sich seitdem kein Fall von

Tetanus mehr ereignet. Von verschiedenen Seiten wurde der bemerkenswerthe Vorschlag gemacht, zur Verhinderung des Trismus und Tetanus neonatorum jedem neugeborenen Kinde eine Injection mit Tetanusserum zu appliciren. Sahli (l. c.) plaidirt auch dafür, die präventive Serumtherapie vor gewissen Verletzungen mit vergifteten Pfeilen anzuwenden. Die Einwohner der Neu-Hebriden, Salomonsinseln, von Santa Cruz, tauchen ihre Pfeile in eine Sumpferde, welche in frischem Zustande Infection mit malignem Oedem bewirkt, während die Verletzungen mit Pfeilspitzen, an welchen diese Sumpferde durch längere Aufbewahrung eingetrocknet ist, fast unfehlbar Tetanus hervorrufen, da nun die in der Sumpferde vorhandenen Tetanussporen in der Wunde zur Entwickelung kommen, nachdem der Bacillus oedematis maligni Koch abgestorben ist.

Behring's Tetanusantitoxin wird sowohl in trockenem, wie in flüssigem Zustande in den Handel gebracht, das erstere Präparat, welches zu Heilzwecken bei schon ausgebrochenem Tetanus dienen soll, wird als Tetanusantitoxin, Tet. A. N^{100}, d. h. als einhundertfaches Tetanusnormalantitoxin bezeichnet, von welchem 1·0 hundert Antitoxinnormaleinheiten enthält. Das Originalfläschchen von 5·0 mit 500 Antitoxinnormaleinheiten liefert die einfache Heildosis für Menschen und für Pferde. Zum Gebrauch wird der Inhalt des Fläschchens in 45 Cbcm. steriliſirtem Wasser von höchstens 40° aufgelöst und die ganze Menge auf einmal injicirt. In Fällen, wo Gefahr im Verzuge ist, wendet man mit Vortheil die intravenöse Injection an, da bei dieser die Wirkung des Antitoxins um 24 Stunden früher eintritt. Zu Schutzzwecken wird das gelöste Tetanusantitoxin Tet. A. N^5, ein fünffaches Normalantitoxin angewandt. Die Originalfläschchen enthalten 5·0 und sind hiervon 0·50—5 Cbcm. subcutan bei Verdacht von Tetanusinfection einzuspritzen.

Tizzoni's Antitoxin kommt in Fläschchen, welche 5·0 der trockenen Substanz mit 4 Millionen Immunisirungseinheiten enthalten, in den Handel. Zur Lösung wird

destillirtes Wasser benützt, das man unmittelbar vor dem Gebrauche einige Minuten aufkochen und dann erkalten läßt. 1 Theil des trockenen Antitoxins wird in 10 Theilen dieses Wassers gelöst. Man giebt zu diesem Zwecke das Pulver in eine Reibschale, fügt die nöthige Wassermenge zu und läßt, nachdem die Reibschale mit einer Glasplatte bedeckt wurde, das Antitoxin während $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden quellen. Nach dieser Zeit bringt man das gequollene Präparat durch Verreiben mit dem Pistill zur völligen Lösung. Oder man überläßt es, wenn die Zeit drängt, nur kurz der Quellung und beschleunigt dessen Lösung durch energisches Verreiben.

Zu den subcutanen Injectionen des Heilserums bedient man sich einer 5—10 Cbcm. fassenden Pravazspritze. Die Einspritzungen können an jeder Körperstelle ausgeführt werden, es wird jedoch oft die nächste Umgebung der verwundeten Theile oder aber die Bauchwand, sowie die innere Fläche der Oberschenkel vorgezogen. Die Utensilien, welche man zur Herstellung der Lösungen und zur Ausführung der Injectionen verwendet, müssen vor dem Gebrauch durch Hitze (Auskochen, Erhitzung über einer Alkohollampe) aseptisch gemacht werden. Chemische Antiseptica könnten das Antitoxin verändern und dürfen deshalb nicht benützt werden. Die mittelst Hitze sterilisirten Objecte müssen jedoch vollkommen erkaltet sein, bevor sie mit dem Antitoxin in Berührung gebracht werden, da dieses auch durch schwache Wärmegrade verändert wird.

Zur Heilwirkung bei Tetanus müssen als Anfangsdosis 50—100 Cbcm. oder auch mehr auf einmal zur Anwendung gelangen. Je nach der Stärke des Falles wird man die Höhe und Aufeinanderfolge der weiteren Einspritzungen zu regeln haben.

Zur Schutzwirkung genügt die ein- bis zweimalige Einspritzung von 5—10 Cbcm.

Zum Schlusse möge noch die interessante Beobachtung Metschnikoff's (Répert. de Pharm., 1897, 330) hier

verzeichnet sein, nach welcher das Krokodil die Fähigkeit besitzt, das Tetanustoxin rasch in Tetanusantitoxin umzubilden.

XXIII. Tuberculose.

Das erste Heilmittel, welches Koch aus den Reinculturen der Tuberkelbacillen darstellte, war das Kochin, Tuberculinum Kochii, ein 40—50 Procent Glycerin enthaltendes Extract obiger Culturen vom specifischen Gewichte 1·179, ein Präparat, welches bei seinem Erscheinen fast die ganze leidende Menschheit in Aufregung versetzte. Koch züchtete anfangs die Tuberkelbacillen auf Glycerinpeptonagar in Reagensgläsern, spülte die auf dem Höhepunkt der Entwickelung stehenden Culturen ab und sammelte sie auf einem Drahtnetz. Er übergoß sie sodann mit 4—5procentiger Glycerinlösung und dampfte das Ganze auf den 10. Theil des Volumens ein. Zur Gewinnung größerer Mengen schlug er folgendes Verfahren ein: Ein in gewöhnlicher Weise hergestelltes, schwach alkalisches, mit 1 Procent Pepton und 4—5 Procent Glycerin versetztes Kalbfleischinfusum (oder auch eine 1procentige Fleischextractlösung) wird in Kölbchen mit flachem Boden sterilisirt, mit Tuberkelbacillen geimpft und bei 38° gehalten. Die Cultur bildet eine auf der Oberfläche der Flüssigkeit schwimmende, fettige, oberseits trockene Haut, welche nach 6—8 Wochen, nachdem der Höhepunkt des Wachsthums erreicht ist, in Stücke zerreißt und, sich benetzend, theilweise zu Boden sinkt. Nachdem durch mikroskopische Prüfung die Reinheit der Culturen festgestellt worden ist, sterilisirt man dieselben im Autoclaven bei 110° und dampft sie dann auf dem Wasserbade auf den zehnten Theil ihres Volumens ein. Es werden hierbei die Tuberkelbacillen durch die Hitze abgetödtet und entfernt man dieselben aus der Flüssigkeit,

indem man diese durch ein Thon- oder Kieselguhrfilter filtrirt. Um aus diesem so erhaltenen Rohtuberculin, welche Substanz eine bräunliche Farbe, sirupöse Beschaffenheit und einen eigenthümlichen schwachen Blumengeruch besaß, ein reineres Präparat herzustellen, machte Koch zuerst Versuche mit der Ausfällung durch starken Alkohol. Er erhielt hierdurch einen weißen Niederschlag, der über Schwefelsäure getrocknet 10 Procent vom Gewichte des Rohtuberculins ausmachte. Da diese Substanz sich als noch nicht völlig einheitlich erwies, versuchte Koch in Gemeinschaft mit Proskauer und Brieger eine weitere Reinigung derselben, indem er sie mit Salzen, Säuren ꝛc., wie mit Ammoniumsulfat, Magnesiumsulfat, Magnesiumcarbonat, Baryumhydroxyd, Eisenacetat, Bleiacetat, Phosphormolybdänsäure, Phosphorwolframsäure, Gerbsäure ꝛc. behandelte. Diese Versuche führten jedoch nicht zu befriedigenden Resultaten. Schließlich verfuhr Koch bei der Reinigung des Rohtuberculins in der Weise, daß er aus demselben das Tuberculin mit absolutem Alkohol ausfällte und den weißen flockigen Niederschlag nach Entfernung der überstehenden Flüssigkeit mit 60procentigem Weingeist mehreremale auswusch. Es tritt hierbei ein Punkt ein, bei welchem die abfließende Waschflüssigkeit opalescirend wird: das Tuberculin beginnt sich nach Entfernung der Salze zu lösen. Es wird sodann durch Zufügen einer geringen Menge von Natriumchloridlösung zum Alkohol das Tuberculin wieder unlöslich gemacht und hierauf mit absolutem Alkohol nachgewaschen. Man trocknet nun das Präparat im Vacuum über Schwefelsäure, wobei die schließliche Ausbeute 1 Procent vom Rohtuberculin ausmacht. Dieses reinere Tuberculin bildet ein hellgraues, in Wasser leicht lösliches Pulver, welches sich auch in verdünntem Weingeist löst. Es zeigte alle Eiweißreactionen: mit Millon's Reagens tritt ein weißer Niederschlag auf, der beim Erwärmen röthlich wird; Bleiacetat giebt keine Fällung, nur eine starke Trübung; Essigsäure erzeugt anfangs eine Trübung oder einen Niederschlag, welche beide auf weiteren Zusatz verschwinden. Obwohl das Tuberculin den Albumosen am

nächsten zu stehen scheint, unterscheidet es sich doch von diesen und insbesonders von den sogenannten Toxalbuminen sehr wesentlich durch seine Beständigkeit gegenüber hohen Temperaturen. Es weicht auch von den Peptonen in mehrfacher Beziehung ab, namentlich durch seine Fällbarkeit durch Eisenacetat.

Koch gewann ein weiteres Präparat durch Extraction der Tuberkelbacillen mit $^1/_{10}$Normalnatronlauge. Er vertheilte die Bacillen gleichförmig in der Lauge, ließ das Ganze 3 Tage hindurch bei Zimmertemperatur unter öfterem Umrühren stehen und filtrirte sodann die über den Culturmassen stehende Flüssigkeit durch Fließpapier und neutralisirte das Filtrat. Es wurde eine klare, schwach gelblich gefärbte Flüssigkeit erhalten, welche nicht ganz frei von Tuberkelbacillen war. Sie enthielt soviel davon, daß im Gesichtsfelde eines gewöhnlichen Deckglaspräparates 5—10 Stück zu sehen waren. Dieselben, welche stets einzeln, nie in Haufen lagen, waren ganz sicher abgetödtet, nachdem durch Versuche festgestellt wurde, daß die Bacillen in $^1/_{10}$Normalnatronlauge schon nach 12—15 Stunden abgestorben sind. Dieses alkalische Extract der Tuberkelbacillen wurde der Kürze wegen mit TA bezeichnet. Es bewirkte in kleinen Dosen ganz ähnliche Reactionen wie das Tuberculin. Dieselben waren nur von längerer Dauer, auch blieb das Präparat länger reactionsfähig. In ziemlich hohen Dosen eingespritzt erzeugte es an der Infectionsstelle Abscesse, die nur durch den Gehalt des Präparates an todten Bacillen bedingt sein konnten. Nach vorgenommener Filtration durch Thonzellen erschien die Wirksamkeit des Präparates so bedeutend gemindert, daß trotz Ausbleibens der Abscessbildung dieses Präparat fallen gelassen werden mußte. Aus dem Umstande jedoch, daß bei einer gewissen Dosis des TA regelmäßig Abscesse auftraten, wurde die sehr wichtige Folgerung gezogen, daß eine Angewöhnung, eine Immunisirung gegen die in ihrer Form erhaltenen Tuberkelbacillen bei subcutaner Injection nicht zu erwarten sei. Aus diesem Grunde suchte Koch sehr junge und sehr hochvirulente

Bacillen soweit zu zertrümmern (Deutsche medic. Woch., 1897, Nr. 14), daß sie für die resorbirenden Elemente des Körpers besser angreifbar würden. Koch hatte im Laufe seiner früheren Versuche — beim Behandeln der Bacillen mit Mineralsäuren und Alkalien — gefunden, daß in denselben zwei ungesättigte Fettsäuren vorhanden seien, welche als Schutzhülle gegen äußere Einflüsse dienen und so die Resorption behindern. Die eine derselben löst sich in verdünntem Weingeist und kann durch Natronlauge leicht verseift werden, während die andere nur in siedendem, absolutem Alkohol oder in Aether löslich und sehr schwer verseifbar ist. Letztere ist Trägerin der eigentlichen Tuberkelbacillenfärbung, d. i. der Rothfärbung durch Fuchsin. Auch Unna, ferner Schweinitz sowie Dorset haben nachgewiesen, daß in den Tuberkelbacillen Fette vorhanden seien. Ersterer behandelte Reinculturen von Tuberkelbacillen mit Osmiumsäure (Flemming's Lösung) und den sogenannten Fettfarben Alkannin und Cyanin. Dieser Fettgehalt bedingt es, daß die Bacillen die basischen Anilinfarben nur sehr schwer annehmen, sie dann jedoch mit großer Zähigkeit festhalten. Nach Klebs (Centralbl. f. Bakteriol. 2c., Bd. XX, 1896, S. 499) beträgt der Fettgehalt der Tuberkelbacillen bis zu 22 Procent. Er unterscheidet zwei Fette, von welchen das rothe durch Aether, das weiße durch Benzol zu extrahiren ist. Aronson (Berl. klin. Woch., I., 1898, S. 484) constatirte gleichfalls das Vorhandensein von Substanzen, die den Tuberkelbacillen durch Aether entzogen werden können. Ruppel (Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chem., Bd. 26, 1898/99, S. 222 ff.) gelangte durch successive Extraction der Tuberkelbacillen mit kaltem Alkohol, heißem Alkohol und schließlich mit Aether zu drei Kategorien fettähnlicher Substanzen. Durch kalten Alkohol werden hauptsächlich freie Fettsäuren, sowie wahrscheinlich ein höherer Alkohol entzogen, durch heißen Alkohol werden vollkommen weiße Wachsmassen, die wahrscheinlich aus Fettsäureestern höherer Alkohole bestehen, extrahirt, in die ätherische Lösung gehen endlich bei 65—70° schmelzende, dem Bienenwachs-

ähnliche Substanzen über. (Ein Fettgehalt wurde von Unna, Schweinitz und Dorset auch in den Leprabacillen festgestellt.)

Durch Zerreißung dieser Fettschutzhülle konnten daher die Tuberkelbacillen zur Resorption geeigneter gemacht werden. Um dieselben im Achatmörser mit Erfolg zerreiben zu können, erwies sich Koch kein Zusatz von harten pulverförmigen Massen von Nutzen, vielmehr mußten die Culturen vorher völlig, aber nur in Vacuum-Exsiccator, ausgetrocknet werden. Zur Trennung der nicht zerriebenen Bacillenleiber von den zerriebenen vertheilte Koch das Pulver in Wasser und centrifugirte die Mischung in einer Centrifuge, welche 4000 Umdrehungen in der Minute machte, durch $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde. Gegen dieses Verfahren, das Zertrümmern und Zerreißen der getrockneten Bacillenleiber durch mechanisches Verreiben, sowie gegen Koch's begleitende Worte, wonach das Tuberculin TR das beste in dieser Art erreichbare Product sei, wendet sich H. Buchner (Deutsche medicin. Woch., 1897, Nr. 16), indem er die Priorität des Verfahrens, den Zellinhalt durch mechanisches Zertrümmern unverändert zu gewinnen, für sich beansprucht. Nach Buchner's Methode werden die Bacillenculturen in feuchtem Zustande, also nicht durch vollständiges Austrocknen möglicher-, ja wahrscheinlicherweise chemisch verändert, mit Kieselguhr oder feinem Sand verrieben und wird aus denselben durch sehr hohen Druck (400—500 Atmosphären) der Zellsaft ausgepreßt. Buchner gewinnt nach diesem Verfahren die sogenannten Plasmine (siehe Tuberculoplasmin).

Koch konnte durch das Centrifugiren eine Trennung in eine obere, weißlich opalescirende, aber vollkommen klare, durchsichtige Schicht, in welcher keine Bacillen vorhanden waren und in einen fest anhaftenden schlammigen Bodensatz erzielen. Dieser letztere wurde getrocknet und wie oben behandelt, bis bei öfterer Wiederholung der Operation fast nichts mehr überblieb als zufällige Verunreinigungen. Der zuerst erhaltenen oberen Flüssigkeitsschicht, welche in der Wirkung von den nachfolgenden, bei Behandlung des Bodensatzes erhaltenen Schichten wesentlich verschieden sich zeigte, gab

Koch die Bezeichnung TO (Tuberculin O), die letzteren wurden, weil aus dem Rückstande gewonnen, mit TR bezeichnet. Diese beiden Producte verhielten sich gegen Glycerin ganz verschieden: TO wird durch einen Zusatz von 50 Procent Glycerin nicht verändert, während TR einen flockigen, weißen Niederschlag liefert, über welchem eine wasserklare Flüssigkeit sich befindet. TO enthält die in Glycerin löslichen Antheile der Bacillenleiber, TR die darin unlöslichen, bei einer Glycerinextraction im Rückstande bleibenden. Bei der Prüfung der beiden Präparate an Thieren und Menschen erwies sich auch das TO als in seinen Eigenschaften dem gewöhnlichen Tuberculin nahestehend. Es hatte eine fast ganz der des TA entsprechende Wirkung, ohne jedoch daß dabei Absceßbildung zu befürchten wäre. Die immunisirenden Eigenschaften sind gering.

Dem TR kommen dagegen ganz entschieden bakteriell immunisirende Eigenschaften zu. Es verursacht zwar auch bei Tuberkulösen Reactionen, wenn zu große Dosen in Anwendung kamen, aber seine Wirkung ist von denselben ganz unabhängig. Während bei den früheren Tuberculinpräparaten zur Erzielung der Heileffecte die Hervorrufung von Reactionen nothwendig war, suchte Koch bei Anwendung des TuberculinTR Reactionen möglichst zu vermeiden und bemühte sich, den Kranken durch allmähliche Steigerung der Dosis, zwar so schnell als möglich, aber auch mit möglichster Schonung, für größere Gaben des Mittels unempfänglich zu machen, d. h. ihn gegen das TR und damit auch wahrscheinlich gegen die Tuberkelbacillen selbst zu immunisiren. Koch konnte in sehr vielen Fällen constatiren, daß ein Mensch, welcher gegen TR immunisirt ist, auch wenn bei der Immunisirung Reactionen fast ganz vermieden wurden, nicht mehr auf große Dosen des gewöhnlichen Tuberculins und des TO reagirt. Da nach Koch's Ansicht das Tuberculin TR alle immunisirenden Factoren, welche in den Culturen der Tuberkelbacillen enthalten sind, umfaßt, erscheint der Betreffende auch gegen alle Bestandtheile der Tuberkelbacillen immunisirt.

Da die Herstellung des neuen TuberculinsTR wegen der dabei drohenden Gefahren (Stäuben des Bacillenpulvers) geeignete maschinelle Einrichtungen erfordert und deshalb im Kleinbetriebe nicht möglich ist, wurde dieselbe auf Koch's Veranlassung von den Farbwerken vormals Meister Lucius & Brüning Hoechst a. M. übernommen. (E. Merck in Darmstadt stellt Koch's Tuberculinpräparate in gleicher Vollendung her.) Das Präparat kommt in flüssigem Zustande, durch einen geringen Zusatz von Formaldehyd vor Zersetzung durch etwa eingefallene Bakterienkeime geschützt, in mit Glasstöpsel verschlossenen braunen Fläschchen in den Handel. Es stellt eine opalescirende Flüssigkeit dar, ähnlich einer solchen, welche durch Versetzen von 10 Cbcm. Wasser mit 4—5 Tropfen gewöhnlicher Milch erhalten wird. In jedem Cubikcentimeter der Originalflüssigkeit sind 10 Mgr. fester Substanz enthalten. Wegen der Empfindlichkeit gegen chemische Einflüsse muß das Präparat an einem trockenen, dunkeln, kühlen Ort aufbewahrt werden.

Die Anwendung und Dosirung des Tuberculin TR ist die folgende:

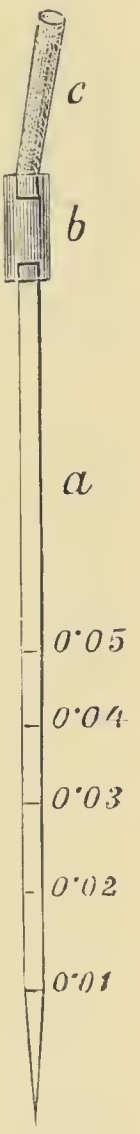
In der Regel wird die Anfangsdosis mit $^1/_{500}$ = 0·002 Mgr. der festen Substanz bemessen. Die dem Präparat beigegebene Vorschrift zur Verdünnung ist die folgende:

Man verwendet zum Verdünnen 20procentiges Glycerinwasser, welches hergestellt wird, indem man 20 Cbcm. reines Glycerin mit 80 Cbcm. destillirtem Wasser 15 Minuten hindurch kochen läßt. Zum Gebrauch muß die Glycerinlösung vollkommen erkaltet sein. Aus dem Originalfläschchen werden mit einer in 10 gleiche Theile eingetheilten 1 Cbcm.-Pipette 0·30 Cbcm. entnommen, worauf man 2·7 Cbcm. des 20procentigen Glycerinwassers zufügt, so daß das Gesammtvolumen 3 Cbcm. beträgt. Diese 10procentige Verdünnung enthält 3 Mgr. feste Substanz.

Aus dieser 10procentigen Verdünnung werden 0·10 Cbcm. mit 9·9 Cbcm. Glycerinwasser zu 10 Cbcm. aufgefüllt, wodurch eine 1promillige Verdünnung der Originallösung

erhalten wird. 2 Theilstriche oder $^2/_{10}$ Cbcm. der Koch'schen oder Pravaz'schen Spritze voll von dieser letzteren Verdünnung enthalten dann $0{\cdot}002 = {}^1/_{500}$ Mgr. fester Substanz.

Instrumente und Pipetten sind vor dem Gebrauch mit absolutem Alkohol und Aether zu sterilisiren und dann mit dem sterilisirten Glycerinwasser durchzuspülen, um jede Spur von Alkohol und Aether zu entfernen. Verdünnungen, welche ein trübes Aussehen haben und bei denen ein gebildeter Bodensatz beim Schütteln sich nicht mehr auflöst, sind nicht zu verwenden. Im Allgemeinen halten sich diese Verdünnungen, wenn kühl und dunkel aufbewahrt, 14 Tage hindurch wirksam.



Nach Schweissinger's Erfahrungen (Pharmaceutische Centralhalle, 1897, Nr. 27, S. 431 ff.) trifft es jedoch nicht zu, daß diese Verdünnungen klar bleiben und räth er, für die Fälle der Tuberculinverdünnung sich einer von ihm gelegentlich der ersten Tuberculinbewegung im Jahre 1891 beschriebenen, von Jedem selbst herzustellenden Pipette zu bedienen, welche zum Abmessen kleinster Mengen des Tuberculins sehr geeignet ist. Diese wird aus einem Thermometerrohre a angefertigt (s. Fig.), welches genügend weit ist, um die Flüssigkeit bei senkrechtem Halten noch völlig ausfließen zu lassen. Der obere Theil wird durch ein kurzes Glasrohr c gebildet, welches mit Watte gefüllt ist; beide Theile sind durch einen kurzen Kautschukschlauch b verbunden. Sie können auseinandergenommen und jeder für sich sterilisirt werden. Der untere Theil der Röhre a von 0·05 Cbcm. wird in 5 gleiche, auf der chemischen Wage genau eingestellte Theile zu 0·01 Cbcm. getheilt, wodurch die Möglichkeit gegeben ist, den hundertsten Theil eines Cubikcentimeters des Tuberculins abzumessen und damit 10·0 der schwächsten

1promilligen Lösung, von welcher 2 Theilstriche oder 0·20 Cbcm. der Koch'schen Spritze 0·002 Mgr. fester Substanz enthalten, mit Umgehung weiterer Verdünnungen herzustellen. Wenn stärkere Lösungen verschrieben sind, z. B.:

Rp. Tuberculini TR 0·20 : 100 5·0

so können solche mit dieser Pipette direct aus dem Tuberculin ausgeführt werden, in obigem Falle durch Abmessen und Mischen von 0·01 Tuberculin und 4·99 Cbcm. Aqua glycer. steril. Man saugt hierzu die Originaltuberculinlösung bis zum betreffenden Theilstrich und hält die Pipette dann horizontal, wobei durch die geringe Capillarität das Ausfließen verhindert ist.

Die aufgesogene Menge kann nun in ein Kölbchen von 5·0 Inhalt, in ein Reagensglas oder in ein weithalsiges Fläschchen eingebracht werden. Die größte Menge fließt beim Neigen von selbst aus, den letzten Tropfen entfernt man durch Ausblasen. Durch das obere mit Watte gefüllte Röhrchen wird eine Verunreinigung durch die eingeblasene Luft verhütet, dasselbe schützt zugleich auch vor einem etwaigen Aufsaugen der Flüssigkeit. Wird auf die Pipette eine kleine Gummikappe aufgesetzt, so ist das Saugen überhaupt unnöthig gemacht.

Es ist zweckmäßig, vermittelst dieser Pipette auch 0·01, 0·05 und 0·10 Cbcm. des Tuberculins in kleine sterilisirte Gläschen zu bringen, diese zuzuschmelzen, um so das Präparat in kleinen Mengen unverdünnt längere Zeit aufbewahren zu können. (Siehe auch die Vorschläge zur Vornahme der Tuberculinverdünnungen von Peters, Münchener medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 45; von Spiegel, Münchener medicinische Wochenschrift, Nr. 51, von Tuwim, Ther. Beilage der medicinischen Wochenschrift, 1897, Nr. 11, S. 89) Die Injectionen mit Tuberculin TR werden auf dem Rücken oder an anderen Körperstellen, wo die Haut in weiter Falte sich abheben läßt, mittelst einer gut sterilisirbaren Spritze gemacht. Auf die Anfangsdosis von $^1/_{500}$ Mgr. tritt nur ausnahmsweise eine Reaction ein, sollte dies der Fall sein, so injicirt man später eine noch größere Verdünnung ($^1/_{1000}$ Mgr.).

Die Einspritzungen werden ungefähr jeden zweiten Tag unter so langsamer Steigerung der Dosis vorgenommen, daß höhere Temperatursteigerungen als um $^1/_2{}^0$ möglichst vermieden werden. Ehe von neuem injicirt wird, muß sowohl eine etwaige Temperaturerhöhung ausgeglichen wie die an der Injectionsstelle entstandene Infiltration wieder vollkommen geschwunden sein. Ist man zu Dosen von 5 Mgr. fester Substanz und mehr gelangt, so empfiehlt es sich, in der Woche höchstens deren zwei, noch höhere Dosen aber nicht öfter als einmal in der Woche zu appliciren. In der Regel steigt man bis zu 20 Mgr. fester Substanz und hört auf, wenn auf diese Dosis keine Reaction erfolgt oder aber man injicirt in größeren Pausen weiter.

Koch empfiehlt, auf die Individualität jedes einzelnen Falles stets Rücksicht zu nehmen. Eine günstige Einwirkung des Tuberculins TR ist nur bei solchen Tuberculösen zu erhoffen, deren Temperatur eine normale ist oder noch nicht anhaltend über 38° hinausgeht. Es wäre zwecklos, mit diesem Mittel Kranke, deren Zustand nur noch wenige Monate Lebensfrist gestattet oder solche, deren Leiden, wie es in der Mehrzahl der Fälle vorkommt, eine Mischinfection von Tuberculose mit anderen pathogenen Mikroorganismen, besonders mit Streptococcen darstellt, behandeln zu wollen.

Die überschwänglichen Erwartungen, welche man an Koch's unreines Tuberculin geknüpft hatte, wurden begreiflicherweise gar bald enttäuscht und auch die vielfachen Nachprüfungen, welche über den Wirkungswerth von Koch's neuerem Tuberculin TR an Menschen und Thieren angestellt wurden, haben in der überwiegenden Zahl der Beobachtungen nicht sehr zufriedenstellende oder zum mindesten keine eindeutigen, guten Resultate ergeben. Nichtsdestoweniger kommt dem Präparate Koch's ein nicht genug zu schätzender, unbestrittener Werth als Diagnosticum für Tuberculose jeder Art zu.

Was die Anwendung des Tuberculins bei Lungentuberculose anbelangt, so liegen einzelne, das Mittel lobpreisende oder es für gewisse Fälle als zuverlässig bezeichnende

Berichte, ferner sehr viele Mittheilungen vor, nach welchen es sich gar nicht oder nur wenig bewährte, manche Autoren glauben sogar vor dem Gebrauche desselben warnen zu müssen. Zu den Berichterstattern, welche überaus günstige Erfolge von Tuberculin TR gesehen haben, gehören Dauriac und Letanneur (Progrès médic., 1897, Nr. 49 und 50), welche, nur das aseptische Tuberculin TR der letzteren Jahre zu Einspritzungen in die regio retrotrochanterica benützend, bei 16 Fällen von Lungentuberculose, sowie bei 15 Fällen von chirurgischer Tuberculose die überraschendsten Heilerfolge beobachtet haben. Günstige Resultate veröffentlichten ferner Schulze (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 28), welcher bei Pleuritis sicca eine Besserung verzeichnete, L. Spengler, C. Spengler, Baudach (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 34), Kaatzer (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 34), Stark, Petruschky.

Des Letzteren Vortrag, gehalten in der Sitzung der Tuberculose-Commission der deutschen Naturforscher- und Aerzteversammlung in München am 20. September 1899, (Berliner klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 51, S. 1120 ff. und Nr. 52, S. 1141 ff.) sei hier etwas eingehender erwähnt. Durch seit dem Jahre 1891 ausgeführte zahlreiche Versuche gelangte dieser Forscher zur Schlußfolgerung, daß bei der Tuberculinimmunisirung das wirksamste Vorgehen jenes sei, durch welches bei allmählich steigender Dosis kräftige Local-, aber nur geringfügige Allgemeinreactionen hervorgerufen werden. Hierbei muß zur richtigen Wahl der Anfangsdosis das individuell so sehr verschiedene Verhalten gegenüber dem Tuberculin in Berücksichtigung gezogen und behufs der weiteren richtigen Dosirung die wichtige Thatsache erwogen werden, daß bei allen Reagirenden die Empfindlichkeit gegen das Mittel nach der ersten Reaction wächst. Danach wähle man vorsichtigerweise die Anfangsdosis sehr klein und steige dann nicht allzu langsam, bis man auf der individuellen Reactionsdosis angelangt ist. Nach der ersten deutlichen Reaction darf man mit der Dosis aus obigem

Grunde nicht steigen, sondern man soll bei der gleichen bleiben oder, falls die Reaction sehr stark war, mit derselben wieder herabgehen. Petruschky legte der obigen Tuberculose-Commission eine Liste von 22 Fällen vor, bei welchen er mittelst der seit dem Jahre 1892 durchgeführten etappenförmigen Wiederholungen der Tuberculincur und durch jahrelange Beobachtung der Behandelten dauernde Heilung erzielt zu haben glaubt. Das Wesen dieser von Petruschky befolgten »Etappenbehandlung« beruht auf der wichtigen Erfahrung, daß diejenigen Tuberculösen, welche im Verlauf einer Tuberculincur unempfindlich gegen Tuberculin wurden, ohne daß sämmtliches tuberculöses Gewebe zur Abstoßung gelangte, nach etwa 3—4 Monaten die alte Empfindlichkeit gegen das Mittel besitzen. Dieser für die Behandlung günstige Umstand hängt wahrscheinlich mit der von Cornet gefundenen Thatsache zusammen, daß die bei den meisten Phthisikern vorkommenden, ganz verschieden alten Krankheitsherde nicht immer gleichzeitig reagiren. Petruschky hält also die Erzielung einer Dauerheilung durch Tuberculin nach seiner Methode, welche mit zielbewußter Geduld durchgeführt werden muß, für erreichbar, er möchte die Anwendung des Tuberculins aber auch nur auf nicht vorgeschrittene Fälle beschränkt haben, da das Tuberculin bei seiner, das Morsche eines baufälligen Gebäudes einreißenden und beseitigenden Wirkung bei älteren Fällen einen zu ausgedehnten Gewebszerfall und dadurch Verschlechterung des Leidens bedingen könnte. Ebenso ist es bei mit Secundärinfectionen behafteten Kranken zu vermeiden. Petruschky empfiehlt zum Schlusse die Bildung besonderer Centralstellen für ambulatorische Tuberculinbehandlung.

Nach den Berichten anderer Autoren scheint das Tuberculin TR dagegen durchaus nicht im Stande zu sein, in specifischer Weise besser als durch die bloße Anstaltsbehandlung, den tuberculösen Proceß günstig zu beeinflussen. In diesem Sinne äußert sich Leik (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 34), desgleichen Stempel (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 48). Hedderich

(IV. Versammlung süddeutscher Laryngologen) sah bei beginnenden fieberlosen Spitzenaffectionen und bei Kehlkopfinfiltration keine Besserung, Schröder (Münchener medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 29) berichtete über Verschlimmerungen, Jéz (Wiener medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 30) urtheilt, daß das Tuberculin gegen Tuberculose weder immunisirende noch heilende Eigenschaften besitze und daß man wegen der bei seiner Anwendung auftretenden Verschlimmerungen (Zunahme des Sputums und der Bacillen in demselben, profuse Schweiße 2c.) vor dem Gebrauche auf das nachdrücklichste warnen müsse. Auch Rumpf und de la Camp (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 34) fordern in Betreff der Anwendung des Tuberculins TR bei Lungentuberculose zu äußerster Vorsicht und Skepsis auf. Die Urtheile vieler anderer Forscher, wie v. Leyden's, Jawein's, Senator's, de Nencki's, Spiegel's, Huber's, Bieck's, Burghart's 2c. fielen gleichfalls ungünstig aus, nach Maraglian o's Ansicht können sogar durch die Tuberculininjectionen Störungen an gesunden Stellen der Lunge hervorgerufen werden. Ein Grund des Versagens der Tuberculinbehandlung bei Lungentuberculose liegt jedenfalls in der Thatsache, daß ältere Fälle von Tuberculose meistentheils Mischinfectionen mit nicht wieder herzustellenden Gewebsdestructionen sind, gegen welche Complication das specifisch wirkende Tuberculosegift sich natürlich als wirkungslos erweist. Die inconstante Wirkung des Präparates wird von manchen Autoren (Dauriac) auf dessen Unreinheit, von anderen (Spengler) auf unrichtige Anwendungsweise zurückzuführen gesucht.

Schädigende Nebensymptome oder eine sonstige Beeinträchtigung der Gesundheit wurde von Koch nach Tuberculingebrauch nicht beobachtet. Auch andere Autoren (Peters, Ackermann 2c.) konnten keinerlei nachtheilige Folgen wahrnehmen. Nur Slawyk sah bei einem injicirten Kinde Collaps eintreten, Müller veröffentlichte einen Fall eines Ohrenkranken (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 35), bei welchem während der TR-Cur Knötchen auf

dem Trommelfell der gesunden Seite auftraten, deren tuberculöse Natur durch den Nachweis von Bacillen festgestellt wurde. Auch von Blutungen, Albuminurie ꝛc. wird berichtet.

Bussenius und Coßmann (Das Tuberculin TR ꝛc., Aug. Hirschwald, Berlin 1898) sahen bei Lupus und tuberculösen Kehlkopfgeschwüren einige Erfolge, in zahlreichen anderen Fällen konnten sie, trotzdem die Kranken nicht an Mischinfectionen litten und ihre Temperaturen 38° nicht überstiegen, nur geringe oder gar keine Erfolge erzielen. Bei Lupus vulgaris verzeichneten ferner Doutrelepont (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 34), van Horn, Gerber und Prang, Schreiber (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 39), Seeligmann (Berliner klinische Wochenschrift, 1897, Nr. 31), Morris und Witfield (British medical Journal, 1897, 14, VII.) von der Tuberculinbehandlung günstige Erfolge, dagegen sahen vor Allen Kaposi [Ueber die Behandlung von Lupus, Lepra und anderen Hautkrankheiten mittelst Kochscher Lymphe (»Tuberculin«), Wien 1891], ferner Lesser, Bieck, Michaelis ꝛc. nur vorübergehende, niemals bleibende Besserung und wirkliche Heilung. Seeligmann (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 30) konnte eine tuberculöse Endometritis mit tuberculöser Pyosalpinx durch TR-Injectionen günstig beeinflußen, während van Horn bei Blasentuberculose und Reizerscheinungen keine Besserung sah. Bei Blasen- und Nierentuberculose beobachteten Dauriac, sowie Létulle und Péron Besserung, ein Fall von Urogenitaltuberculose verlief nach Ackermann in zufriedenstellender Weise. Petruschky (Berliner klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 20, S. 448) konnte in zwei Fällen von hartnäckigem Ulcus ventriculi, bei welchen die jahrelang fortgesetzten anderweitigen Behandlungsversuche nur Mißerfolge gezeitigt hatten, durch das Tuberculin TR trotz der Abwesenheit sonstiger Anzeichen von Tuberculose die bekannte Reaction hervorrufen und durch Fortsetzung der Tuberculinbehandlung ein relativ rasches Verschwinden der Krankheitserscheinungen erzielen.

Die Verwendung des Tuberculins TR als Diagnosticum für latente Tuberculose ist die denkbar ausgedehnteste geworden. Von Beck (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1899, Nr. 9) wurden im Institut für Infectionskrankheiten von 1891 an 2508 Patienten in dieser Weise geprüft. Abgesehen von den Phthisikern reagirten von den wegen ganz anderer Erkrankungen aufgenommenen Patienten 1154 = 54 Procent. Es waren dies Fälle, wo alle sonstigen Symptome der Tuberculose fehlten. Schreiber (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1891, S. 306), machte bei 40 neugeborenen Kindern, welche von tuberculösen Eltern abstammten, Injectionen mit Tuberculin, um zu erfahren, ob bei denselben latente ererbte Tuberculose nachgewiesen werden könne. Unerwarteterweise waren solche Neugeborene wenig empfindlich dem Präparate gegenüber, sie vertrugen Dosen von mehreren Centigramm ohne Reaction. Aus diesem Ergebniß ist man zu dem Schlusse gezwungen, daß die Tuberculose des jugendlichen Alters in den meisten Fällen eine erworbene, nicht ererbte sei. Auch bei Epstein's Versuchen blieben gesunde Kinder von 5—8 Wochen auf Tuberculininjectionen ohne Reaction und Unwohlsein, während das Mittel bei kranken Kindern sich ihm gleichfalls als specifisches Diagnosticum für tuberculöse Erkrankung erwies. Diese Ergebnisse haben Escherich, Guida, Hutinel ꝛc. bestätigt. Letzterer injicirte in Intervallen von 5 zu 5 Tagen, beginnend von Dosen von $^1/_{20}$—$^1/_{10}$ Mgr. bis zu 1 Mgr. steigend. Auf diese letztere Gabe reagirten nur tuberculöse Kinder. Erwachsenen mußten Grasset und Vedel (Acad. de médec., 1896, 25. Februar) als Anfangsdosen 2—3 Zehntel Mgr. als erste Injectionsdosis, $^5/_{10}$ Mgr. als zweite appliciren. Bei Meningitisfällen, Addison'scher Krankheit ꝛc. wurde in dieser Weise Tuberculose festgestellt. Combemale und Baviard (Bull. méd. du Nord) constatirten durch die bei einem an Lungenemphysem und einem anderen an Brustfellentzündung Erkrankten nach Tuberculininjection (2—5 Decimgr.) auftretende allgemeine und Fieberreaction, daß Tuberculose vorhanden sei.

Das Tuberculin wird nicht nur beim Menschen als Diagnosticum der Tuberculose angewandt, sondern dient auch in besonders ausgedehntem Maße zur Feststellung der Tuberculose (Perlsucht) der Rinder.

Nach den Untersuchungen vieler Forscher (Roemer, Buchner, Klemperer u. A. m.) kommt dem Tuberculin eine specifische Wirkung nicht zu, sondern es besitzt als Bacterienproteïn eine allen bisher bekannten Proteïnen ähnliche Wirkung. Dieselbe äußert sich nach Buchner (Schutzimpfung und andere individuelle Schutzmaßregeln; Pentzoldt-Stintzing: Handbuch der speciellen Therapie innerer Krankheiten, Bd. I, S. 139; Tuberculinreaction durch Proteïne nicht specifischer Bakterien, Münchener medicinische Wochenschrift, 1891) in folgender Weise:

1. Durch chemotaktische Anlockung von Leukocyten bei localer, subcutaner Anwendung, durch allgemeine Leukocytose bei Injection ins Blut.

2. Durch formative Reizung, Zellproliferation (Roemer). Abgetödtete und gründlich ausgewaschene Tuberkelbacillen rufen, in die Blutbahn eines Kaninchens injicirt, die gleichen, auf Reizung beruhenden histologischen Veränderungen hervor, wie lebende Tuberkelbacillen, die auf demselben Wege eingebracht werden.

3. Durch starke Anregung der Lymphabsonderung (Gärtner und Roemer).

4. Durch Erregung von Entzündung beim Menschen entweder local am Infectionsorte oder, wie es bei dem leichter resorbirbaren Tuberculin der Fall ist, an denjenigen Stellen des Organismus, wo stärkere Ansiedelungen von Tuberkelbacillen vorhanden sind.

Die Tuberculinwirkung kann aber nicht nur durch Proteïne anderer nicht pathogener Bakterienarten, sondern auch mit Hilfe anderer Substanzen wie des Kreatins, Kreatinins, Tyrosins ꝛc. (Dixon und Zuill), des Thiophens, Benzols, der Amine, der Ptomaïne (Spiegler), des kantharidinsauren Kaliums (Liebreich), des Kaliumjodides (Landouzy, Les sérothérapies, S. 473 ff.), einer Pepton-

bouillon (Petri und Maassen), der Deuteroalbumose (Matthes) hervorgerufen werden. Im Uebrigen wird die Annahme, daß das Tuberculosegift eine Albumose, ein Bakterienproteïn sei, nicht von allen Forschern getheilt. So hat z. B. Kühne gelegentlich einer Untersuchung der Albumosen und Peptone sowie einiger Bakterienproducte, unter welchen das Tuberculin sich befand [Zeitschrift für Biologie, 1893, Bd. XXIX, (N. F. XI), S. 1 und 308] die Vermuthung ausgesprochen, daß die Albumosereactionen, welche dieses Präparat und ähnliche Toxalbumine zeigen, vielleicht von dem Nährboden, auf welchem die Tuberkelbacillen gezüchtet wurden, herrühren können. In Bestätigung dieser Ansicht haben Brieger und Cohn gefunden (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., 1893, Bd. XV, S. 1), daß das specifische Gift der Tetanusbacillen kein eigentlicher Eiweißstoff, kein Toxalbumin sei.

Wie aus Untersuchungen Ruppel's (Zur Chemie der Tuberkelbacillen, Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. XXVI, S. 218 ff.) hervorgeht, lassen sich aus den Filtraten von Massenculturen von Tuberkelbacillen durch fractionirte Alkoholfällung nach vorausgegangener Dialyse Stoffe gewinnen, aus welchen primäre Albumosen, eine bedeutende Menge von Deuteroalbumose, wenig Akroalbumose, ferner Heteroalbumose und Pepton isolirt wurden. In den Bakterienleibern wies Ruppel das Tuberculosamin und die Tuberculinsäure (s. S. 216) als wirksame Substanzen nach.

Die Versuche Koch's und seiner Schüler sind zur Zeit darauf gerichtet, ein gegen Tuberculose wirksames Serum durch Injection der Tuberculine TO und TR von Thieren zu gewinnen. Ransom, ein Schüler Behring's, stellt mit dem Serum von gewissen Vögeln ausgedehnte Versuche bei Rindertuberculose an, da er fand, daß dieselben ein specifisch wirkendes Antitoxin in ihrem Blute bilden. Aus dem Blute immunisirter Säugethiere ließ sich bisher kein in allen Fällen wirksames Serum gegen Tuberculose gewinnen.

Wie Arloing gefunden hat (Académie des sciences; Ref. Wiener medicinische Presse, 1898, Nr. 36, S. 1441) erlangt das Blutserum der Ziege die Fähigkeit, Koch'sche Bacillen, welche in homogenen Emulsionen suspendirt sind, rasch und vollständig zu agglutiniren, wenn dem Thiere eine Reihe subcutaner Injectionen von Tuberculin oder von mehr oder weniger virulenten Bacillen applicirt wurden. Von Interesse ist es, daß das Blut analoge Eigenschaften erlangte, wenn wiederholte Einspritzungen von Eukalyptol, Guajakol, Kreosot oder Liquor Mialhe (Sublimatlösung) gemacht worden waren, wobei letzterer als solcher, die drei ersteren mit Olivenöl injicirt wurden. Doch agglutinirten diese Sera weniger energisch als die Sera der mit Tuberculin oder mit Tuberkelbacillen behandelten Ziegen. Man muß annehmen, daß die Entstehung der agglutinirenden Substanz an eine Reaction des lebenden Organismus gebunden sei, da die Agglutinirungserscheinungen nicht auftreten, wenn man zu Emulsionen Koch'scher Bacillen $^1/_{10}$ oder $^1/_5$ einer wässerigen saturirten Lösung von Eukalyptol, Guajakol, Kreosot oder die gleiche Menge Liquor Mialhe zufügt.

Tuberculinsalbenseife Unna.

Bei äußeren Formen der Tuberculose ersetzte Unna (Vortrag, gehalten auf der 71. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in München, 1899, September) die subcutanen Tuberculininjectionen durch Einreibungen mit einer Tuberculinsalbenseife. Diese wird aus 0·5—1·0 bis 2·0 Tuberculin und 10·0 des Sapo unguinosus, welchen man durch unvollständiges Verseifen von Schmalz mit Kalilauge gewinnt, durch inniges Vermischen dargestellt. Die Anwendung dieser Salbenseife geschieht am besten allmählich in steigender Dosis, und zwar in folgender Weise: Man verreibt eine ganz geringe Menge der Seife (Anfangsdosis durchschnittlich etwa 0·025 pro Quadratcentimeter) zunächst mit dem Finger, der durch einen Gummidäumling geschützt ist, auf der zu behandelnden Hautstelle so lange,

bis Trockenheit ein weiteres Verreiben unmöglich macht. Dann setzt man das Verreiben mit dem mit Wasser benetzten Däumling fort, bis das Schäumen der Seife aufgehört hat und die Hautstelle wieder trocken wurde. Durch 4 bis 5maliges Wiederholen dieser Procedur bringt man schließlich die ganze Salbenmasse zwischen die oberen Hornzellenlagen der Haut, so daß sie für das Auge nicht mehr sichtbar ist. Bei dieser gar nicht schmerzhaften Behandlungsweise fällt die Allgemeinwirkung fort, während die günstige Localwirkung genau der bekannten schwachen oder starken Reaction nach Tuberculineinspritzung entspricht. Unna wandte diese Methode vor allem bei Lupus, ferner bei tertiärer Lues mit günstigem Erfolge an, wobei die sonstige specifische Behandlung, die in den gedachten Fällen nicht ausreichte, fortgesetzt wurde. Schädliche locale oder allgemeine Wirkungen wurden von ihm niemals beobachtet.

Tuberculoseserum.

Die ersten Versuche der Immunisirung gegen Tuberculose wurden mit dem Serum von Thieren gemacht, die von Natur aus immun gegen diese Krankheit sind. Richet und Héricourt (Soc. de Biologie, 1889, 2. März) wollten durch die intraperitoneale Injection von Hundsblut (16·0 bis 41·0) Kaninchen gegen Tuberculose geschützt haben und Bertin und Picq (Académie de médecine, 1890, 15. September) berichteten über günstige Erfolge, welche sie dadurch erzielt hatten, daß sie das Blut der gleich den Hunden für Tuberculose wenig empfänglichen Ziege Thieren intravenös injicirten. Das Blut soll sich auch dann noch als schutzkräftig erwiesen haben, wenn es den Thieren erst nach der Infection beigebracht wurde. Bei Nachprüfungen konnten jedoch diese Versuche und ähnliche Ogata's und Jasahura's nicht bestätigt werden, zudem geht aus zahlreichen Untersuchungen Behring's und Nissen's und mehrerer anderer Forscher hervor, daß Thiere, welche angeborene Immunität gegenüber einer Infectionskrankheit

besitzen, kein Blut liefern, welches andere Thiere zu immunisiren, geschweige denn zu heilen im Stande ist. Es wurden deshalb in der Folge Versuche zur Heilung der Tuberculose mit dem Serum künstlich immunisirter Thiere unternommen. In einer weiteren Mittheilung berichteten Héricourt und Richet nochmals, daß sie nach der Einspritzung von normalem Eselserum bei Meerschweinchen einen schützenden Einfluß gegen die Entwickelung der Tuberculose bemerken konnten. Wenn das Blut der von Natur aus gegen eine Krankheit immunen Thiere in der That eine Schutzwirkung besitzen sollte, so kann dieselbe nur eine sehr geringe sein, die zu einer Heilwirkung gewiß nicht ausreichend ist. Die Autoren beobachteten ferner an Meerschweinchen, daß das Serum eines Esels, welcher einen Monat vorher mit virulenter menschlicher Tuberculose geimpft worden war, in sehr hohem Maße schützend gegen Tuberculose wirke. Ein weiterer Versuch dieser beiden Forscher betraf eine Frau, deren beide Lungen tuberculös erkrankt waren und deren Sputum zahlreiche Tuberkelbacillen enthielt. Es wurde ein Hund mit Tuberkelbacillen durch Injection ins Blut inficirt und demselben am sechsten Tage, noch bevor die Infection manifest geworden war, Blut entnommen, aus welchem das Serum dargestellt wurde. Von diesem letzteren erhielt die vorerwähnte tuberculöse Frau zunächst 0·1 Cbcm., dann 1 Cbcm., später 2 Cbcm. injicirt. Neben einer localen Besserung konnten die beiden Forscher eine so starke Abnahme der Bacillen feststellen, daß diese zuletzt nur mit Mühe auffindbar waren. Tizzoni und Centanni machten mit dem Serum von tuberculösen Meerschweinchen, welche mit Tuberculin geimpft worden waren, Versuche. Dieses Serum wurde zwei Meerschweinchen in einer bestimmten Menge in die Peritonealhöhle eingespritzt und denselben 24 Stunden später eine sehr reichliche Suspension von Tuberkelbacillen in die Jugularvene eingebracht. Während ein Controlthier schon in der fünften Woche starb, gingen die beiden vorbehandelten Thiere erst in der 17., respective 18. Woche ein. Das eine zeigte bei der Section eine diffuse,

in der letzten Lebenszeit erst entstandene Tuberculose, das andere wies eine nur mäßige Anzahl von Knötchen in der Lunge auf. Durch öfter wiederholte Einspritzungen hofften die Autoren zu besseren Resultaten zu gelangen. Behring, Wernicke, Knorr, sowie Niemann spritzten Thieren zur Immunisirung gegen Tuberculose Tuberculin ein, Babes und Proca wandten zu diesem Zwecke die Bacillen der Vogeltuberculose, todte oder abgeschwächte Culturen des menschlichen Bacillus an. Maragliano hatte mit dem wässerigen Extract der Tuberkelbacillen bei der Immunisirung von Thieren bessere Erfolge zu verzeichnen, die allerdings von manchen Seiten angezweifelt wurden. Dieser Forscher berichtete auf dem Congreß für innere Heilkunde zu Bordeaux 1895 zum ersten Male über ein von ihm dargestelltes und versuchtes Heilserum gegen Tuberculose. Maragliano gewann sein Serum, indem er einerseits vollvirulente Tuberkelbacillenculturen während 3—4 Tagen auf 100° erhitzte und eindampfte, worauf so verfahren wird, wie bei Bereitung des Koch'schen Tuberculins angegeben wurde, andererseits, indem er bei Zimmertemperatur die Culturen ein Chamberlandfilter passiren ließ, worauf das Filtrat bei einer 30° nicht übersteigenden Wärme concentrirt wurde. Die erstere Lösung enthält die toxischen Bestandtheile der Bakterienleiber, welche einer Temperatur von 100° widerstanden, d. i. die Bakterienproteïne, welche, mit dem Koch'schen Rohtuberculin identisch, die gleiche Wirkung wie dieses entfalten, nämlich bei tuberculösen Meerschweinchen die Temperatur erhöhen. In dem concentrirten Filtrat sind die von den Bakterien secernirten Toxalbumine, welche eine Erwärmung nicht vertragen und eine Herabsetzung der Temperatur unter Schweißausbruch bewirken, vorhanden. Maragliano ist der Ansicht, daß gerade durch die vereinte Anwendung der Tuberculine und Toxalbumine die Thiere richtig immunisirt werden, trotzdem Strauß und Gamaleïa in den filtrirten Culturen keine Gifte finden konnten, mit welchen specifisch tuberculöse Symptome ausgelöst werden. Als Beweis seiner Behaupt-

ung führt Maragliano folgenden Versuch an: von drei tuberculösen fiebernden Meerschweinchen, deren erstes 0·01 kalt filtrirte Cultur, deren zweites 0·01 derselben, aber auf 100° erhitzten Cultur und deren drittes 0·01 Tuberculin erhielt, zeigten die beiden letzteren noch höheres Fieber, während beim ersten eine Temperaturabnahme eintrat.

Durch Mischen von drei Theilen des ersteren erhitzten mit einem Theile des letzteren nicht erhitzten Stoffes stellt man annähernd das Verhältniß her, in welchem die Gifte in der Culturflüssigkeit und in den Bakterienleibern enthalten sind. Die Concentration der Flüssigkeit wird dann so gewählt, daß 1 Cbcm. derselben 100·0 Meerschweinchen zu tödten vermag, wonach man ihr eine Stärke von 100 toxischen Einheiten zuspricht, nachdem eine toxische Einheit dasjenige Gewicht darstellt, welches dasselbe Gewicht von gesundem Meerschweinchen tödtet. Es wurden mit diesem Toxingemisch die Versuchsthiere: Hunde, Esel und Pferde geimpft. Die Anfangsdosis betrug 2 Mgr. per Kilogramm Thier und wurden die Injectionen mit allmählich steigenden Mengen gewöhnlich über sechs Monate bis zu Maximaldosen von 40 – 50 Mgr. fortgesetzt, mit welchen letzteren man weiter fortbehandelt. Nachdem man sodann noch 3—4 Wochen abgewartet hat, um sicher zu sein, daß die toxischen Substanzen aus dem Blute verschwunden sind, wird hierauf den Thieren zur Ader gelassen und aus dem Blute in üblicher aseptischer Weise das Serum dargestellt. Dieses Serum besitzt specifisch antitoxische Eigenschaften, welche sowohl im lebenden thierischen oder menschlichen Organismus die Giftwirkung des Tuberkelbacillus aufzuheben im Stande sind als auch in vitro den Tod der letzteren zur Folge haben. 1 Cbcm. dieses Serums schützt 1000·0 Meerschweinchen gegen die letale Minimaldosis des Tuberkelproteïns, und da, wie oben bei den Toxinen, als Einheit für die antitoxische Kraft des Serums jene Menge angenommen wird, welche eine gleich große Quantität gesundes Meerschweinchen vor der kleinsten tödtlichen Menge des Tuberculins zu schützen vermag, werden diesem Heilserum 1000 Antitoxineinheiten zugeschrieben.

Wie Maragliano nachwies, besitzt das Serum auch bakterientödtende Kraft.

Maragliano injicirte an reiner oder gemischter Tuberculose erkrankten Menschen von diesem Serum gewöhnlich 1 Cbcm. (bei empfindlichen 0·50 Cbcm.) jeden zweiten Tag, sowohl in Fällen mit wie ohne Fieber. Bei andauerndem hohem Fieber wurden auf einmal 5 bis 10 Cbcm. eingespritzt. Die Injectionen werden am besten an den Seitentheilen des Rumpfes und am Rücken, längs der hinteren Axillarlinie gemacht. Nach den Injectionen beobachtete Maragliano stets eine mehr oder weniger bedeutende Leukocytose. Außerdem konnte er eine Abnahme der Rasselgeräusche, schließlich das Aufhören derselben, d. h. das Austrocknen der Herde constatiren. Schwaches Fieber wurde zum Verschwinden gebracht, hohes Fieber setzte für einige Tage aus, die Bacillen im Sputum nahmen ab, das Körpergewicht stieg in vielen Fällen und das Allgemeinbefinden zeigte oft nach wenigen Einspritzungen eine erhebliche Besserung. Das Serum erwies sich als vollkommen unschädlich. Als unangenehme Nebenerscheinungen, die jedoch höchst selten auftraten, wurden Hautexantheme, vasomotorische Störungen beobachtet. Größere Dosen als 1 Cbcm. riefen vorübergehende Fiebererscheinungen hervor. Einige Stunden nach einer Einspritzung von 100 Cbcm. war in einigen Fällen eine leichte Peptonurie nachzuweisen. Maragliano wandte sein Heilserum in den verschiedensten Stadien der Lungentuberkulose an und erzielte in den umschriebenen und fieberlosen Formen Heilungen oder sehr deutliche Besserung, in den schweren Fällen war ein günstiger Einfluß auf den Krankheitsverlauf nicht zu verkennen. Das Heilserum ist natürlich nicht im Stande, eine zerstörte Lunge wieder herzustellen, es kann auch nicht in den Fällen von Mischinfectionen, bei welchen Streptococcen, Staphylococcen, Diplococcen 2c. ihre destructiven Wirkungen schon in erheblichem Maße entfaltet haben, der Erkrankung Einhalt thun. Doch kommt es auch da dem Körper in seinem natürlichen Kampfe gegen die Krankheitserreger

durch Stärkung seiner Widerstandskraft zu Hilfe. Allerdings warnte Maragliano selbst vor allzu weitgehenden Erwartungen, da scheinbar geheilte Patienten neuerdings erkrankten, so daß die Behandlung öfter wiederholt oder einige Jahre hindurch fortgesetzt werden muß.

Maragliano stellt in neuerer Zeit das Gemisch der Tuberkelproteïne in der folgenden, etwas veränderten Weise dar (Berlin. klin. Woch., 1899, Nr. 49, S. 385): Es werden in voller Entwickelung begriffene Tuberkelbacillenculturen filtrirt, worauf man die auf dem Filter angesammelten Bacillen in einer dem Volumen der Culturflüssigkeit entsprechenden Menge destillirten Wassers aufschwemmt und dieses Gemenge 48 Stunden hindurch auf dem Wasserbade bei 90—95° digerirt; das verdampfende Wasser wird zeitweise ergänzt. Nach Verlauf der angegebenen Zeit engt man die Flüssigkeit auf ein Zehntel ihres Volumens ein und filtrirt sie dann. Da die Giftwirkung dieser so dargestellten Tuberculinlösung schon nach 8—10 Tagen merklich abnimmt, versetzt man dieselbe mit 5 Procent Glycerin, welcher Zusatz die Fortdauer der giftigen Eigenschaften sichert und ohne schädlichen Einfluß ist. 1 Cbcm. dieser Giftlösung wirkt, unter die Haut gespritzt, auf 1 Hektogramm Meerschweinchen tödtlich, während bei Einbringung in eine Vene 0·50 Cbcm. 1 Hektogramm Kaninchen tödten. Mit der Mischung dieses Tuberkelgiftes und der Toxalbumine werden Pferde in ähnlicher Weise, wie früher beschrieben, immunisirt. An den Einstichstellen entwickeln sich bei den Thieren keine nekrotischen Processe. Das von diesen Pferden gewonnene Serum enthält Schutzkörper, welchen die Fähigkeit zukommt, in gesunden Versuchsthieren die toxische Wirkung sicher tödtlicher Dosen der Tuberculosegifte aufzuheben. Durch wiederholte gleichzeitige Injection dieses antitoxinhaltigen Serums und nicht tödtlicher Dosen Tuberkelgift wird bei gesunden Versuchsthieren das Auftreten jenes progressiven Marasmus verhindert, der die mit den gleichen Giftmengen allein inficirten Thiere dahinrafft. Dieses Heilserum ist für gesunde oder tuberculöse Menschen wie Thiere vollkommen

unschädlich, Maragliano konnte zum Beweise dessen Tuberculösen bis 40 Cbcm. des Serums pro dosi injiciren, ohne daß eine Reaction eintrat. Maragliano glaubt sich, unter Zugrundelegung seiner experimentellen und wissenschaftlichen Studien, zu der Annahme berechtigt, daß man den Tuberculose-Antitoxinen dieselbe Bedeutung und die gleichen therapeutischen Indicationen wird einräumen müssen, wie sie anderen Antitoxinen bei der Behandlung der betreffenden Infectionskrankheiten zuerkannt werden. Daß im Blute solcher Versuchsthiere, welche lange Zeit mit Tuberculin behandelt wurden, thatsächlich Antitoxine vorhanden sind, wurde von Behring und Knorr in der Art nachgewiesen, daß sie Meerschweinchen in einem bestimmten Stadium der tuberculösen Erkrankung sicher tödtliche Tuberculindosen theils mit, theils ohne Serum unter die Haut spritzten. Da die Serumthiere alle am Leben blieben, während alle Controlthiere in kurzer Zeit erlagen, war der Beweis für obige Annahme als erbracht anzusehen.

Maragliano's Heilserum wurde bald nach seinem Erscheinen der Vorwurf gemacht, daß die Methode seiner Darstellung und Anwendung der wissenschaftlichen Begründung entbehre und ein rein empirisches Verfahren sei (Bujwid), während von anderer Seite (Campana) die Meinung ausgesprochen wurde, daß das Präparat nichts anderes, denn ein verbessertes Tuberculin sei. Auch Behring urtheilte auf dem Congreß für innere Medicin 1897 abfällig über die Wirksamkeit dieses Serums. Andere Forscher hinwiederum, wie v. Raimondi, Fasano, Marrani, Ascenzi, Guidotti, Beccario, Argento, de Renzi, Hager 2c. veröffentlichten günstige Berichte. Nach de Renzi tritt bei dieser Behandlung nur bei Kranken mit nicht ausgedehnten Lungenaffectionen, die wenig oder gar kein Fieber haben, Besserung ein. Bei Kranken mit Cavernenbildung und mit sehr ausgedehnten Infiltraten sollte man die Serumbehandlung unterlassen.

Nach Hager (Münchener medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 31, S. 853) wirkt das Serum bei Lupus

örtlich in hervorragender Weise ein. Man trägt nach diesem Autor auf die trockenen Lupusstellen zweimal täglich zwei Tage nacheinander das Serum mit einem Haarpinsel auf, dann setzt man einen oder zwei Tage die Pinselungen aus. Für nicht sehr umfangreiche Lupusstellen genügt zu einer solchen Bepinselung $^1/_4$ Cbcm. Diese Behandlung wird nach Nothwendigkeit einige Wochen oder einige Monate hindurch fortgesetzt. Es bilden sich die lupösen Knötchen soweit zurück, daß sie kaum mehr nachweisbar sind, die Geschwulst blaßt ab und es tritt Vernarbung ein.

Babes und Broca (Compt. rend., CXXII., 1896, Nr. 1), sowie Bornheim fanden bei vergleichenden Versuchen über die Wirkungen des Tuberculins und des Tuberculoseserums, daß das Serum mit Tuberculin behandelter Thiere im Stande sei, die Bildung localer Ulcerationen nach der Einführung todter Tuberkelbacillen in Versuchsthieren zu verhindern oder, wenn solche vorhanden, zur Heilung zu bringen. Sie impften ferner Tuberkelbacillen auf das Serum immunisirter Thiere und ließen sie mit demselben 14—20 Tage hindurch in Berührung. Nach dieser Zeit war ihre Virulenz vollkommen verschwunden. Ein Culturmedium, welches der Entwickelung der Tuberkelbacillen günstig ist, verliert diese seine Eignung, wenn es längere Zeit mit dem antituberculösen Serum in Berührung bleibt. Auch nach diesen beiden Autoren kann man mit dem Serum in frühen Stadien der Tuberculose sichere Heilung erzielen, es sind die hierzu benöthigten Dosen nur noch verhältnißmäßig groß.

Maragliano's Serum erwies sich gegen Skrophulose wirksam, wie Federici (Gazz. degli ospedali, 1898, 6. März) berichtete. Dieser Forscher erzielte durch tägliche Injection von 1 Cbcm. des Serums vollständiges oder nahezu vollständiges Verschwinden der tuberculösen Lymphdrüsentumoren, wobei das Körpergewicht eine Zunahme und das Allgemeinbefinden eine wesentliche Besserung zeigte. Auch wurden mit dem Serum beginnende Knochenerkrankungen gebessert oder zum Stillstande gebracht.

Maragliano's Heilserum hat sich den übrigen ähnlichen Präparaten bei der Bekämpfung leichterer Tuberculosefälle entschieden als überlegen erwiesen.

In den letzten Jahren sind von verschiedenen Seiten bisher noch nicht abgeschlossene Versuche unternommen worden, ein noch wirksameres Heilserum gegen Tuberculose darzustellen. Koch und seine Schüler benützen zu diesem Zwecke das neue Tuberculin TR und TO, Behring will die anscheinend äußerst wirksame Tuberculinsäure Ruppel's (s. S. 216) in der gleichen Absicht versuchen. Landmann, der Leiter von Merck's bakteriologischer Fabriks-Abtheilung zu Darmstadt, stellte das Tuberculol (s. S. 222) dar, welches zu Immunisirungszwecken verwendet werden soll, die oben angeführten Versuche Babes' und Broca's hatten denselben Gegenstand zum Vorwurfe.

Williams und Horrocks (Royal med. and chir. soc., 28. März 1899; Ref. Wiener medicinische Wochenschrift, 1899, Nr. 43, S. 1996) haben gleichfalls die Serumtherapie bei Tuberculose anzuwenden versucht. Sie gewannen das Heilserum von Pferden, welchen Tuberculin in steigenden Dosen bis zum Verschwinden der allgemeinen Reaction eingespritzt wurde. Die ersten erfolglosen Versuche wurden mit einem Serum angestellt, welches 21 Tage nach der letzten Tuberculininjection dargestellt worden war. Mit einem Serum, das von Pferden stammte, welche vor 72 Tagen die letzte Tuberculinimpfung erhalten hatten, erzielten die Autoren in 4 Fällen ausgesprochen günstige Resultate. Die Injection zu 1—5 Cbcm. wurde 32—50 Mal angewendet. Es besserte sich nicht nur der Allgemeinzustand der Kranken und es erhöhte sich nicht nur ihr Körpergewicht, sondern es verschwanden auch in 3 von 4 Fällen die Tuberkelbacillen aus dem Sputum.

Die bisher mit Tuberculoseserum erreichten Erfolge lassen erwarten, daß man auch bei dieser schweren Erkrankung durch die Serotherapie bessere Heileffecte erzielen werde wie mit den bisher angewandten Mitteln und Curmethoden und auch bessere, wie mit der directen Anwendung der Tuberculosetoxine.

Maragliano's Heilserum soll an einem kühlen und dunklen Orte aufbewahrt werden. Sollte trotz dieser Vorsichtsmaßregel doch eine Trübung in der Flüssigkeit entstehen, so wartet man 2—3 Tage ab, bis die trübenden Bestandtheile zu Boden gefallen sind. Bei der Injection hat man darauf zu achten, daß die Flüssigkeit nicht aufgeschüttelt werde und daß beim Ansaugen keine Theilchen des Bodensatzes in die Spritze gelangen.

Oxytuberculin Hirschfelder.

Hirschfelder stellte in der Erwägung, daß es die Oxydationsvorgänge im Organismus seien, welche die Toxine in Antitoxine verwandeln, ein durch Oxydation verändertes Tuberculin, das Oxytuberculin dar (Deutsche med. Woch., 1897, 19). Er zog statt des Koch'schen Tuberculins ein durch die Entwickelung eines höchst virulenten Bacillus entstandenes Virus in Gebrauch, welches er aus einem Culturmedium gewann, das aus Kalbsbouillon mit 4 Procent Glycerin, 1 Procent Witte's Pepton, $^1/_2$ Procent Natriumchlorid und $^3/_{10}$ Procent Natriumcarbonat bestand. Durch das Cultiviren des Bacillus in dieser Flüssigkeit war dieser so virulent geworden, daß neun Tage nach der Impfung bei Meerschweinchen allgemeine Tuberculose mit massenhaft vorhandenen Bacillen entsteht. Nach vollkommenem Wachsthum des Bacillus wird eine Stunde sterilisirt, dann filtrirt. Das Filtrat wird mit dem achten Theil einer 10 volumprocentigen Wasserstoffsuperoxydlösung vermischt und in einem Kruge, der mit Watte verstopft wurde, continuirlich sterilisirt. Alle zwölf Stunden wird dieselbe Menge obiger Lösung zugefügt und nach vollendeten 96 Stunden findet man immer noch freies Wasserstoffsuperoxyd vorhanden. Vor dem Gebrauch muß dieses Oxydationsmittel aus der Flüssigkeit durch Alkalisiren und schwaches Erwärmen entfernt werden und muß man sich ferner durch Thierversuche überzeugen, daß alles Tuberculin oxydirt sei. Hirschfelder hebt hervor, daß der Vortheil

des Oxytuberculins den anderen ähnlichen Präparaten gegenüber darin bestehe, daß man dasselbe in verhältnißmäßig großen Dosen (täglich 20 Cbcm.) ohne die geringsten Beschwerden anwenden kann. Er schließt aus seinen vielen erfolgreichen Versuchen, daß dieses Präparat die locale und allgemeine Tuberculose zu heilen im Stande sei.

Oxysepsin Hirschfelder.

Hirschfelder beschreibt die Gewinnung dieser dem Oxytuberculin nahestehenden Substanz folgendermaßen (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, 19): Bei weit vorgeschrittenen Tuberculosefällen mit großen Cavernen hat man eine Mischinfection mit Coccen und Bacillen vor sich, die den Gewebszerfall und das hektische Fieber hervorrufen. In solchen Fällen wurde neben dem Oxytuberculin ein Oxytoxin gebraucht, welches auf ähnliche Weise aus einer Cultur des Sputums eines Falles mit hohem Fieber bereitet wurde und »Oxysepsin« genannt wird. Die Sputa verschiedener Schwindsuchtsfälle wurden geprüft, bis eines gefunden wurde, welches die besten Resultate gab. Die Culturflüssigkeit wurde nach Analogie der Oxytuberculinmethode mit Wasserstoffsuperoxydlösung sterilisirt und das resultirende Oxysepsin zum hypodermatischen Gebrauche verwendet. Es konnten ganz enorme Mengen des Oxytuberculins, sowie des Oxysepsins, ohne irgend welche Unannehmlichkeiten angewendet werden. Das Aequivalent von 2·50 Tuberculin wurde oft eingespritzt, ohne daß es eine Spur von Temperaturerhöhung oder die geringsten sonstigen Vorfälle verursacht hätte. Bis zu 60 Cbcm. Oxysepsin wurden zu wiederholten Malen ohne Nachtheil hypodermatisch injicirt.

Toxalbumose aus Tuberculin.

Hahn erhielt aus dem Tuberculin durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat eine Substanz, die nach ihrem chemischen

Verhalten zur Gruppe der Albumosen gehört. Sie liefert in wässeriger Lösung auf Zusatz von Essigsäure und Natriumchlorid einen Niederschlag, welcher beim Erwärmen verschwindet und beim Erkalten wieder auftritt. Dieses Verhalten ist besonders kennzeichnend. In mancher Hinsicht zeigt dieser Körper, welcher temperatursteigernd wirkt, eine gewisse Aehnlichkeit mit den bei Schlangen, Spinnen &c. vorkommenden giftigen Eiweißstoffen, welche gleichfalls durch Hitze nicht gefällt werden.

Tuberculinose Hunter.

Dieses Präparat wurde durch Anwendung von Dialyse aus dem Rohtuberculin erhalten. Durch Einträufeln von Rohtuberculin in absoluten Alkohol erhielt man einen Niederschlag, der in Lösung gebracht, dann durch Ammoniumsulfat wieder ausgefällt und endlich durch Dialyse gereinigt wurde.

Tuberculinsäure Bombelon.

Die Alkoholfällung des Rohtuberculins wurde von Bombelon in Wasser gelöst, diese Lösung sodann mit wenig Salicylsäurelösung versetzt, worauf das Ganze solange dialysirt wurde, bis nur noch eine geringe Reaction auf Salicylsäure zu erhalten war. Dann wird die Flüssigkeit mit Soda neutralisirt, bei niederer Temperatur eingeengt, mit Aether-Alkohol versetzt, und der durch diesen Zusatz entstandene Niederschlag mit derselben Flüssigkeit noch mehrmals gewaschen. Doch empfiehlt Bombelon diese Dialysirmethode bei dem hohen Preise des Tuberculins nicht, sondern er zieht eine zweite, von ihm ausgearbeitete Methode vor: Er fällt das Rohtuberculin mit Aether-Alkohol aus, wäscht den Niederschlag mit dem Fällungsmittel und läßt dann das letztere abdunsten. Hierauf löst er den Niederschlag in Wasser, setzt verflüssigte Carbolsäure zu und schüttelt tüchtig durch. Die Mischung wird dadurch milchig getrübt und

läßt man sie hierauf zum Absitzen 8 Tage bei Seite stehen. Nach dieser Zeit hat sich am Boden ein gelbes Oel abgeschieden und über diesem lagert eine pulverige Schicht. Die darüberstehende Schicht, welche den wohl durch Alkohol, nicht aber durch Carbolsäure fällbaren schädlichen Extractivstoff enthält, wird entfernt. Das Oel übergießt man hierauf mit Aether-Alkohol und schüttelt das Gemenge durch, wobei die Carbolsäure in Lösung geht, während der wirksame Stoff des Tuberculins, die Tuberculinsäure Bombelon's ausgeschieden wird. Durch Zusatz von wenig Natriumcarbonat bringt Bombelon diesen Stoff in wässerige Lösung, welche durch Vermischen mit der gleichen Gewichtsmenge Glycerin haltbar gemacht wird.

Tuberculinsäure Ruppel.

Ruppel (Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd. 26, S. 230 ff.) untersuchte die Lösung, welche aus den zertrümmerten Tuberkelbacillen nach dem Koch'schen Verfahren (D. med. Woch., 1897, Nr. 14) durch Zusammenreiben mit Wasser und Centrifugiren erhalten wird, auf ihre Bestandtheile. Diese Flüssigkeit, welche meist sehr schwach alkalisch, oft auch vollkommen neutral reagirt, besitzt die Eigenschaft, genuine Eiweißkörper aus ihren Lösungen niederzuschlagen. Der Zusatz von Essigsäure erzeugt in der Lösung eine beträchtliche, im Ueberschusse des Fällungsmittels unlösliche Fällung einer Substanz, die annähernd 4 Procent Phosphor enthält und, wie sich herausstellte, als eine Nukleïnsäure-Protaminverbindung sich erwies. Es wurde dieser Körper mit 1procentiger Schwefelsäure gründlich ausgeschüttelt, wodurch eine Lösung erhalten wird, die auf Zusatz von absolutem Alkohol einen völlig farblosen, flockigen Niederschlag abscheidet. Die Lösung desselben in warmem Wasser giebt mit Barytwasser einen weißen Niederschlag von Baryumsulfat. Im Filtrate hiervon wird durch Alkohol die freie Base des früher als Sulfat erhaltenen Körpers ausgeschieden. Dieser ist nach seinem ganzen Verhalten

den Protaminen Kossel's zuzurechnen. Er ist phosphorfrei, wird durch Natriumpikrat in neutraler Lösung gefällt, liefert von allen Farbenreactionen der Eiweißstoffe nur die Biuretreaction und fällt die letzteren in ammoniakalischer Lösung. Ruppel giebt dieser Substanz den Namen Tuberculosamin. Aus dem oben erhaltenen Rückstande der Muttersubstanz dieses Protamins nach dem Ausschütteln mit verdünnter Schwefelsäure wurde eine stark phosphorhaltige Säure isolirt, welche genuine Eiweißkörper in schwach saurer Lösung zu fällen im Stande ist. Die gleiche Nukleïnsäure ist in der ursprünglichen Flüssigkeit, außer als Protaminverbindung auch in freiem Zustande enthalten, man erhält nämlich beim Zusetzen von salzsäurehaltigem Alkohol zum Filtrate des Essigsäureniederschlages typische Fällungen, welche alle Eigenschaften der den Tuberkelbacillenleibern eigenthümlichen Nukleïnsäure besitzen. Diese Säure nennen Ruppel und Behring Tuberculinsäure, sie enthält 9·42 Procent P und steht der von Miescher in den Spermatozoen des Lachses entdeckten Nukleïnsäure außerordentlich nahe (Behring und Kitashima, Berlin. klin. Woch., 1899, Nr. 25, S. 537 ff.).

Nach Kossel kann man aus jedem an Zellkernen reichen Material Nukleïnsäuren isoliren, die sich je nach ihrer Abkunft voneinander unterscheiden. Es kommt diesen Substanzen eine sehr wichtige Rolle bei den Vitalitätsphänomenen zu. Danach lag der Gedanke nahe, daß auch die Nukleïnsäure der Tuberkelbacillen eine besondere Art dieser Säuren mit specifischen Eigenschaften darstellen werde, was durch die weiteren Untersuchungen in vollem Umfange bestätigt wurde. Der nach Ruppel's Methode dargestellten Tuberculinsäure haftet noch eine Spur einer durch Ammoniakflüssigkeit fällbaren Substanz an, in welcher Ruppel einen histonähnlichen Körper vermuthet. Nach Entfernung derselben ist diese Säure als chemisch reines Präparat zu betrachten.

Nukleïnsäuren, welche nach Kossel's Methode isolirt worden waren, erwiesen sich Behring bei tuberculösen Rindern als 100 Mal weniger giftig wie Ruppel's Tuber-

culinsäure. Diese besitzt gegenüber tuberculösen Processen einen ganz specifischen Charakter, der den aus anderem Ausgangsmaterial gewonnenen Nukleïnsäuren nicht zukommt. Sie ist etwa $3^1/_3-4$ mal stärker wirksam, als Tuberculin. Die Tuberculinsäure ist nach Behring dasjenige Tuberculosegiftpräparat, welches auch ohne Glycerinzusatz in wässerigen Lösungen am besten für längere Zeit seinen specifischen Giftwerth beibehält und bei der Behandlung tuberculöser Individuen mindestens soviel wie die übrigen Tuberculosegiftpräparate leistet. Behring hofft, daß auf Grund der Eigenschaft der Tuberculinsäure, sich mit genuinen Eiweißkörpern zu complexeren Verbindungen zu paaren, mit Hilfe dieses Präparates sich bessere Resultate wie bisher zur Herstellung einer Grundimmunität erzielen lassen werden. Da, wie Behring für das Tetanusgift auseinandergesetzt hat, die Molecülgröße für die immunisirende Fähigkeit eines Infectionsgiftes eine wichtige Rolle spielt, läßt sich gerade die Fähigkeit dieser Säure, sich mit genuinen Eiweißkörpern zu verbinden, zur willkürlichen Vergrößerung des Giftmolecüls vortheilhaft verwerthen. Die biologischen, toxikologischen und therapeutischen Eigenschaften der Tuberculinsäure werden gegenwärtig von Behring und seinen Schülern unausgesetzt weiter erforscht. Die zu erwartenden Resultate dieser Studien werden, der hervorragenden Wirksamkeit dieser Substanzen entsprechend, voraussichtlich eine große Bedeutung erlangen.

Tuberculocidin Klebs (Abkürzung: TC), Antiphthisin (Abkürzung: AP), Alexin Klebs, Sozalbumose.

Dieses von Klebs (Die causale Behandlung der Tuberculose, 1894, S. 487) dargestellte Mittel gegen Tuberculose wird nach folgendem patentirtem Verfahren (D. R.-P. Nr. 73,988) gewonnen: Tuberkelbacillen werden in einen halben Liter fassenden Kolben in frischbereiteter Koch'scher Nährbouillon gezüchtet. Dieselben bilden in der Zeit von etwa 6 Wochen an der Oberfläche dicke, verfilzte Rasen, welche man durch vorsichtiges Abgießen von der Bouillon und Filtriren der letzteren entfernt. Das Filtrat läßt man mindestens 24 Stunden mit einem Zusatz

von 0·60 Procent Orthokresol, welches zu 20 Procent in Glycerin gelöst wurde (30 Cbcm. zum Liter Culturflüssigkeit) zum Zwecke der Sterilisation stehen. Die Sterilisation durch Wasserdampf verwirft Klebs, da eine mit der Dauer des Kochens zunehmende Menge von wirksamen Albumosen in eine in Wasser unlösliche Form übergeht. Die oben erhaltene Flüssigkeit wird mit in Essigsäure gelöstem Natriumwismutjodid versetzt, wodurch die im Rohtuberculin vorhandenen schädlichen Basen (Toxalbumosen, welche Klebs als Erethin bezeichnet) ausgefällt werden. Man filtrirt sofort ab, macht das Filtrat mit etwas Natronlauge alkalisch und erwärmt es schwach auf dem Wasserbade zur Entfernung der Wismutsalze, worauf wieder filtrirt wird. Dieses letztere, wasserklare Filtrat versetzt man mit 5 Volumina absoluten Alkohols, durch welchen nun die wirksame Substanz, das Tuberculocidin, eine Albumose ausgefällt wird. Diese trennt man durch Filtration von der Flüssigkeit und wäscht sie mit absolutem Alkohol, worauf das Präparat nach dem Trocknen in einer bestimmten Menge Wasser ($^1/_2$, $^1/_5$ oder $^1/_{10}$ der ursprünglichen Culturflüssigkeit, so daß eine zwei-, fünf- oder zehnfache Concentration der wirksamen Substanz erhalten wird) gelöst und die Lösung zum Zwecke der Fernhaltung von Mikroorganismen mit 0·20 Procent Orthokresollösung (in Glycerin) versetzt wird. In den Handel gelangt das Tuberculocidin in zehnfacher Concentration der reifen Culturflüssigkeit.

Das Tuberculocidin gehört nach Klebs, vom chemischen Standpunkte aus betrachtet, zur Gruppe der Albumosen, von welchen es sich durch gewisse Eigenschaften unterscheidet. Innerhalb dieser Gruppe ist es den Zymasen zuzurechnen, nachdem es Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung zersetzt. Es besitzt eine ganz bedeutende fieberherabsetzende Wirkung.

Wenn der Organismus bei Beginn der Behandlung mit dem Präparat mit Temperatursteigerung reagirt, so ist nach Klebs dies nicht als directe Wirkung des TC aufzufassen, sondern es hängt dieser Umstand mit der Zerstörung der leichter angreifbaren Tuberkelbacillen zusammen,

gegen deren nunmehr freiwerdende Toxine der Körper wenig Widerstandskraft zeigt.

Klebs konnte dem Congreß für innere Medicin zu Leipzig mikroskopische Präparate vorlegen, welche deutlich zeigten, daß als directe Wirkung der Tuberculocidin-Injectionen eine rapide Veränderung der Tuberkelbacillen eintrete. Sie zerfallen nämlich in größere oder kleinere, Mikrococcen ähnliche Klümpchen, oft bekommen sie an den Enden blasige Anschwellungen. Dieser Zerfall tritt meistens nach 4—5 Mal wiederholten Dosen von 0·30—0·50 auf, später kann man die Veränderungen (Agglutinirung) auch im Sputum, das bis dahin nur normale Bacillen enthielt, nachweisen. Derartige Veränderungen beobachtete man auch bei Verwendung von Tuberculin, jedoch nicht in dem gleichen Maße wie hier. Uebrigens kommt diese auflösende Kraft einem neuen, aus dem Rohtuberculin dargestellten Körper, dem Erethin, in bedeutend verstärktem Maße zu, wie an einem Präparate zu erkennen war, das eine Reincultur von Tuberkelbacillen nach Zusatz einer ganz geringen Menge von Erethin enthielt. Die Tuberkelbacillen waren dadurch derart verändert worden, daß durchwegs nicht gefärbte Reste der Membranen mit zusammengezogenen Plasmakörnchen, die roth gefärbt erschienen, zu sehen waren. Neben diesen bactericiden Eigenschaften besitzt das Tuberculocidin auch hochgradige antitoxische Fähigkeiten.

Das Tuberculocidin übt weder in kleinen noch in größeren Dosen einen Einfluß auf das Herz ꝛc. aus, während das Rohtuberculin bekanntlich schon in kleinen Dosen sehr heftige Wirkungen auf Herz und Blutkreislauf äußert und starkes Fieber erzeugt, welche Wirkungsweisen Klebs den darin noch vorhandenen Toxalbuminen zuschreibt. Wie demnach das Roh-Tuberculin die Fiebererscheinungen auslöste, so sind Einspritzungen von Tuberculocidin angezeigt, um hektisches Fieber der Tuberculösen günstig zu beeinflußen. Ist nach Beginn der Behandlung mit diesem Präparate steigende Temperatur wahrzunehmen, so ist das ein Anzeichen zur Vermehrung der Dosis. Klebs läßt das Tuberculocidin

in Tuberculosefällen, die möglichst frei von andersartiger Infection sind und bei welchen die Vernichtung der Kräfte nicht zu weit vorgeschritten ist, anwenden. Und zwar empfiehlt er in erster Linie die innerliche Darreichung (Kindern von 1—5 Jahren 2—5 Tropfen der im Handel erhältlichen Tuberculocidinlösung täglich in etwas Wasser, größeren Kindern und Erwachsenen von 5 Tropfen bis 10, 15, 20 Tropfen im Verlaufe mehrerer Wochen ansteigend).

Die subcutane Behandlungsweise ist bei Beginn der Behandlung vorzuziehen, so lange der Organismus mit Temperatursteigerung reagirt. Kinder erhalten 0·01 Cbcm., Erwachsene 0·10 Cbcm. der Tuberculocidinlösung als Anfangsdosis. Diese wird nicht erhöht, solange die der Injection folgende Temperatursteigerung mehr als $^1/_2{}^0$ beträgt. Erst, wenn dies nicht der Fall ist, erhöht man die am folgenden Tage zu gebende Injection um $^1/_{100}$, respective $^1/_{10}$ und fährt so fort, bis bei Kindern 0·10 Cbcm., bei Erwachsenen 1 Cbcm. ohne Temperatursteigerung vertragen werden. Dieser Punkt ist meist in 2—3 Wochen erreicht und hält man dann diese Dosis 1, 2—4 Wochen hindurch fest. Nach einem Monate geht man zu einer täglichen Dosis von $1^1/_2$ Cbcm. (respective 0·15), nach einem weiteren Monat von 2 Cbcm. (beziehungsweise 0·20) über. Während der Behandlung beobachte man die eventuelle Abnahme des Hustens und Verminderung der Zahl der Bacillen im Sputum, sowie die Zunahme des Gewichtes. Dieser ersten Behandlung, die 2—3 Monate dauert, läßt Klebs auch bei scheinbar vollständiger Heilung oder richtiger Schwund aller Symptome einmalige oder öftere jährliche Wiederholungen folgen (Injectionsserien von 50—100 Cbcm. TC), da sich in Lymphdrüsen, namentlich in solchen mit fibröser Umwandlung, die Tuberkelbacillen trotz der bactericiden Wirkung des TC lange erhalten können. Dadurch wurde auch in schwereren Fällen vollständige Arbeits- und Erwerbsfähigkeit erzielt. Bei Kindern und empfindlichen Frauen konnte die ganze Behandlung mit gleichem Erfolge mittelst rectaler Einspritzungen durchgeführt werden.

Bei der Behandlung mit TC wurde nie ein Schaden, noch Pleuritiden oder Pneumothorax eintreten gesehen.

Klebs injicirte bei Kehlkopfaffection 0·20—0·50 Cbcm. TC in die Umgebung der paralaryngealen Lymphdrüse oder bei eingetretener Ulceration unter die erkrankte Stelle, nachdem mit Chloräthyl eine locale Anästhesirung bewerkstelligt wurde.

Tuberculol Merck-Landmann.

Landmann, der Leiter der bakteriologischen Abtheilung der Firma E. Merck, Darmstadt, stellte aus Tuberkelbacillen und aus deren Bouillon ein Tuberculose-Toxin nach einem unter D. R.-P. Nr. 108593 patentirten Verfahren dar, dessen wesentliche Grundzüge in Kürze hier wiedergegeben seien (Merck's Bericht über das Jahr 1899, S. 54). Merck hatte gelegentlich der Darstellung von Tuberculinum Kochii die Beobachtung gemacht, daß sich trotz langer Extraction der Bakterien mittelst glycerinhaltiger Bouillon bei 100° eine Zunahme der Giftmenge in der Bouillon nicht nachweisen lasse, sondern daß im Gegentheil eine Abschwächung gegenüber der im Vacuum bei 30° concentrirten Bouillon eintrete. Dagegen wurde eine wesentliche Verminderung der Giftigkeit der Bakterien nach der Extraction gegenüber der Toxicität der nicht extrahirten Bakterien festgestellt. Aus diesen Beobachtungen ließ sich auf das Vorhandensein verschiedener Gifte sowohl in der Bouillon wie in den Bakterien schließen, die bei verschiedenen Temperaturen abgeschwächt, beziehungsweise zerstört werden. Es wurden deshalb die giftige Bouillon und die Bakterien getrennt behandelt. Erstere wurde bei 30° im Vacuum auf $^1/_{20}$—$^1/_{50}$ eingeengt und hierauf schied man durch ein geeignetes Verfahren das Gift, respective die Gifte aus. 1·0 dieses Bouillon-Giftes ist im Stande, mindestens 5000·0 gesunde, nicht tuberculöse Meerschweinchen zu tödten. Zur Extrahirung der Bakterien wird ein neuartiges Verfahren eingeschlagen. Vorerst werden die Bacillen entfettet, mit

verdünnter Natronlauge vom Mucin befreit und fein verrieben. Wie früher erwähnt, wird ein durch Ausziehen der Tuberkelbacillen beispielsweise bei 40° dargestelltes Extract durch Erhitzen auf eine erheblich höhere Temperatur (z. B. auf 100°) in seiner Wirkung wesentlich verändert und abgeschwächt, weshalb man, um ein Toxin zu gewinnen, welches möglichst alle in den Bacillen vorhandenen Stoffe enthält, die Tuberkelbacillen bei zwischen 35 und 100° liegenden, in Intervallen von 5, 10 oder mehr Graden steigenden Temperaturen einer fractionirten, stundenlangen Extraction mit Wasser oder einem anderen geeigneten Extractionsmittel unterwirft. Die zusammengemischten Extractfractionen werden bei möglichst niedriger Temperatur (30—37°) im Vacuum concentrirt. Dieses so gewonnene Extract enthält 75 Procent und mehr der in den Tuberkelbacillen enthaltenen Toxine und beträgt der nach der fractionirten Extraction verbleibende Rückstand nur noch 17 Procent der gesammten in Verwendung genommenen Bakterienmenge. Aus diesem konnte weder nach der von Behring angegebenen Methode — Behandlung mit Extractionsmitteln unter Luftabschluß im Autoclaven bei 150° — irgend ein wirksames Toxin ausgezogen werden, noch war die Injection der Masse von einer Giftwirkung gefolgt.

Aus den, wie oben angegeben, bei circa 30—37° eingeengten Extracten scheidet man das Gift, respective die Gifte in concentrirter Form in gleicher Weise, wie bei der Gewinnung der Bouillongifte angegeben, ab. 1·0 dieser Bakteriengifte tödtet 7500·0 und mehr gesunde, nicht tuberculöse Meerschweinchen. Werden diese beiden Gifte zur Trockene gebracht, so erhält man zwei im Aeußern verschiedene Körper. Das Bouillon-Toxin besteht aus mehr oder weniger braunen, geruchlosen Lamellen, die sehr hygroskopisch sind und sich leicht in Wasser zu einer je nach der Concentration mehr oder weniger braunen Flüssigkeit lösen. Das Gift der Bakterienleiber besitzt ein hellgelbes körniges Aussehen und einen eigenartigen Geruch. Es ist gleichfalls

stark hygroskopisch, die wässerige Lösung ist hellgelb bis nahezu farblos und opalescirt wenig. Die Reaction beider Lösungen ist eine neutrale bis schwach alkalische. Diese Gifte halten sich, wenn sie in trockenem Zustande entweder in luftfreien Glasröhren eingeschlossen oder offen im Vacuumexsiccator aufbewahrt werden, fast unverändert lange Zeit hindurch. Die Lösungen derselben werden jedoch, selbst nach Zusätzen von 50 und mehr Procent Glycerin, bald abgeschwächt. Durch Thierversuche wurde festgestellt, daß diese Gifte durch Erhitzen auf 100° unwirksam gemacht werden. Letale Dosen der nicht erwärmten Gifte tödteten die Thiere binnen 24—36 Stunden, während nach Einspritzung der gleichen Mengen der auf 100° erhitzten Gifte die Thiere ein 2 Tage andauerndes Infiltrat an der Einspritzstelle bekamen, jedoch sonst vollkommen munter blieben. Zur Entscheidung der Frage, wie diese Gifte auf tuberculöse Meerschweinchen wirken, erhielten zwei solche kranke Thiere, welche nach dreiwöchentlicher Infection deutliche Gewichtsabnahme zeigten, vom Bakteriengift 0·0015, vom Bouillongift 0·0025, Dosen, die zusammen 0·50 Cbcm. Tuberculinum Kochii entsprechen (wenn für ein gesundes Meerschweinchen von 250·0 die letale Dosis Tuberculinum Kochii = 10 Cbcm. gesetzt wird). Nach 12 Stunden waren beide Thiere todt und ergab deren Obduction eine schwache, aber allgemeine Tuberculose der Leber, Milz und Lunge, wodurch die specifische Wirksamkeit der beiden Präparate festgestellt war. Um die Frage zu beantworten, ob die beiden Gifte identisch sind oder nicht, wurden gleichfalls Thierversuche angestellt. Je drei Meerschweinchen wurden in der Weise rasch immunisirt, daß sie mit der ersten Injection 0·02 Theile der letalen Gabe des Bakteriengiftes, beziehungsweise des Bouillongiftes erhielten. Nach je 8 Tagen wurde immer das dreifache der vorhergehenden Dosis eingespritzt, bis man auf den fünften Theil der tödtlichen Gabe angekommen war, welcher nach Ablauf der zweiten Woche erreicht wurde. 8 Tage danach wurde von je 2 Thieren der beiden Reihen dem einen die tödtliche Dosis des Bouillongiftes, dem an-

deren die des Bakteriengiftes injicirt. Sämmtliche vier Thiere blieben gesund und verhielten sich identisch, woraus zu folgern ist, daß die Gifte, welche beim Cultiviren der Tuberkelbacillen in die Bouillon übergehen und die in den Bakterienleibern vorhandenen Toxine wechselseitig die gleiche immunisirende Wirkung entfalten.

Zu weiterer Fortführung der Versuche wurden nun die beiden Gifte in dem Verhältnisse vereinigt, in welchem sie während der Cultur im Brutschrank ausgebildet werden. 1 Liter einer 6 Wochen alten Bouilloncultur liefert circa 10 tödtliche Dosen Bouillongift und 3 tödtliche Dosen Bakteriengift. Es wurden demnach die beiden Gifte im Verhältniß von 3 : 1 vermischt und waren in je einem Gramm, je nach der Stärke der erhaltenen einzelnen Toxine, 20—50 für Meerschweinchen letale Dosen enthalten. Merck legte dieser Toxinmischung, welche stets in größeren Mengen einer genauen Nachprüfung unterzogen wird, den Namen »Tuberculol« (eingetragen in die Zeichenrolle 56, Nr. 33.435 v. 7. October 1898) bei.

Dieses Präparat, dessen Giftigkeit und Wirksamkeit stets an gesunden Meerschweinchen festgestellt werden kann, soll direct beim tuberculösen Menschen zu Immunisirungs- und Heilzwecken angewandt werden. Es soll ferner in größerem Maßstabe zur Erzeugung von Tuberculose-Heilserum Verwendung finden. Die Versuche in beiden genannten Richtungen sind schon begonnen worden und sollen aufmunternde Resultate geliefert haben.

Merck liefert das Tuberculol ausschließlich in trockener Form, da es sich gezeigt hat, daß das Tuberculosegift in jeder Lösung sich schnell abschwächte. Als Maßeinheit dient jene Giftmenge, welche genügt, um ein gesundes, nicht tuberkulöses Meerschweinchen von 250·0 binnen 4 Tagen zu tödten. Diese dosis letalis (d. l.) löst sich schon in 1 Cbcm. Wasser. Die Injectionen werden am zweckmäßigsten an der äußeren Seite des Oberarmes, bei größeren Dosen in der Subscapulargegend ausgeführt (s. Landmann:

Ueber eine neue Methode der Tuberculosetoxin-Behandlung, Hygienische Rundschau, 1900, Nr. 8).

Tuberculoplasmin Buchner.

Es wurden Culturen von Tuberkelbacillen mit Fleischextractglycerinbouillon in Erlenmayer'schen Kolben angelegt. Nach der von Ed. Buchner angegebenen Methode analog dem bei der Bereitung des Choleraplasmins beschriebenen Vorgange wurde aus den Bacillenleibern ein Preßsaft gewonnen, welcher mittelst Filtration durch Kieselguhrkerzen keimfrei erhalten werden konnte, bei welcher Operation dessen Eiweißgehalt nur um 10 Procent vermindert wurde. Das Tuberculoplasmin besitzt die Fähigkeit, Wasserstoffsuperoxydlösungen zu zerlegen, Blausäurezusatz hebt diese Eigenschaft auf, die aber wieder hervortritt, sobald die Blausäure durch eingeleitete Luft oder Erwärmen verjagt wurde. Dieses, der Fermentreaction Schaer's analoge Verhalten läßt im Tuberculoplasmin ein Ferment, wahrscheinlich ein hydrolytisches vermuthen. Durch Erwärmen des Preßsaftes auf 60° wird dessen Einwirkung auf Wasserstoffsuperoxydlösung vernichtet. Klinische Versuche über die Wirksamkeit dieses Präparates sind zur Zeit im Gange (Hahn und Bulling in Reichenhall) und sollen bisher ermuthigend ausgefallen sein.

Hochwerthiges Tuberculosetoxin.

Behring und Ruppel ließen sich das folgende Verfahren, aus den Leibern der Tuberkelbacillen die Toxine zu gewinnen, patentiren (D. R.-P. Nr. 101255): Die beim Behandeln mit den bisher gebräuchlichen Extractionsmitteln als vermeintlich werthlos zurückbleibenden Tuberkelbacillen werden mehrmals mit Wasser, 4procentigem, wässerigem Glycerin oder mit Salzlösungen im Autoclaven unter völligem Luftabschlusse eine Stunde hindurch auf 150° erhitzt, sodann wird die noch heiße Masse centrifugirt. Aus

der abgeschiedenen Flüssigkeit wird das Toxin durch Fällen mit Alkohol in fester, haltbarer Form gewonnen. Dieses sollte zu Immunisirungszwecken Anwendung finden, scheint aber keine praktischen Erfolge gezeitigt zu haben.

XXIV. Typhus.

1. Darmtyphus (Typhus abdominalis).

Die Schutzimpfungen und die Serumtherapie gegen Typhus wurden in den letzten Decennien von verschiedenen Seiten in Angriff genommen. Brieger, Fraenkel sowie Sanarelli beschäftigten sich eingehend mit den giftigen Producten des Eberth-Gaffky'schen Bacillus. Brieger isolirte aus den Typhusbacillenculturen das äußerst giftige Alkaloid Typhotoxin von der Zusammensetzung $C_7H_{17}NO_2$. Sanarelli stellte fest, daß Meerschweinchen nach Einverleibung des Typhusgiftes, welches durch Sterilisirung der Culturen bei einer Wärme von 120° erhalten worden war, das gleiche Krankheitsbild aufwiesen, wie nach der Einimpfung des Bacillus selbst. Die Virulenz des Bacterium coli commune scheint dabei durch das Typhustoxin gesteigert zu sein. Mäuse und Kaninchen verhielten sich dem Typhusgift gegenüber als unempfindlich. Nach den Untersuchungen von Brieger, Kitasato und Wassermann (Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., XII, 1892) steht es unzweifelhaft fest, daß der Typhusbacillus für bestimmte Thiergattungen, wie für weiße Mäuse, Meerschweinchen, als pathogen betrachtet werden muß. Was die Frage betrifft, ob der Typhus eine Infection, d. h. hervorgerufen durch die Vermehrung der Parasiten im Körper oder eine Intoxication, d. h. durch die Giftwirkung des mit den Bacillen einverleibten Toxins veranlaßt sei, so schließen sich die genannten drei Autoren der Ansicht Sirotinin's sowie Beumer's und Peiper's an, nach welcher der Tod der

Versuchsthiere nach Einverleibung von Typhusbacillen als die Folge einer Intoxication zu betrachten ist. Diese Anschauung wird auch durch die Untersuchungen Petruschky's (Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1892, Bd. XII, S. 264 ff.) bestätigt. Nach diesem Autor können lediglich die mit den Typhusbacillen selbst eingeführten Giftstoffe tödtlich wirken oder es können im Körper der Thiere durch die in begrenztem Maße auf der Oberfläche der serösen Häute der inneren Organe sich vermehrenden Typhusbacillen Gifte erzeugt werden, welche den Tod herbeiführen. Da die Krankheitserscheinungen jedoch gleich nach der Bacilleninjection eintreten, so muß man die Giftbildung schon in den Culturen annehmen, beziehungsweise die Bacillenkörper selbst für giftig halten. Chantemesse und Widal (Annales de l'Institut Pasteur, 1888, S. 54; 1892, S. 755) impften Mäusen ganz geringe Dosen von Typhusbouilloncultur ein, welche durch Filtration sterilisirt worden waren. Das Serum solcher vorbehandelter Thiere zeigte dann bei Thieren schützende und heilende Eigenschaften. Beim typhuskranken Menschen bewirkte es nur in einem Falle eine Temperaturerniedrigung. Beumer und Peiper (Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., 1886, Bd. I, S. 489 und 1887, Bd. II, S. 110 ff. u. 382) injicirten Thieren zuerst kleinste Mengen einer Aufschwemmung von Typhusbacillen, welche Kartoffelculturen entnommen waren, dann nach mehreren Tagen einen Tropfen davon u. s. f. bis zur Erreichung der für nicht vorbehandelte Thiere tödtlichen Dosis. Nach dieser von Brieger, Kitasato und Wassermann nachgeprüften Methode ist bei einigen Mäusen Giftfestigkeit zu erreichen, bei der größeren Anzahl derselben hingegen, besonders aber bei Meerschweinchen führt sie nicht zum Ziele. Beim Menschen, der gegen Typhus enorm empfänglich ist, würde sie noch weniger anwendbar sein. Brieger, Kitasato und Wassermann (Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. XII, 1892) ließen Typhusbacillen, welche von Haus aus eine sehr schwankende Virulenz zeigen, drei Tage hindurch auf Thymusbouillon wachsen, worauf die Cultur durch eine Viertelstunde auf

60° erhitzt wurde. Die mit dieser Injectionsflüssigkeit behandelten Thiere (Mäuse, Kaninchen) waren nach Verlauf von 10 Tagen ausnahmslos gegen den virulentesten Typhus geschützt. Das Serum dieser Thiere übte Schutz- und Heilwirkung bei Typhus aus. Stern (Deutsche med. Wochenschr., 1892, S. 827; Zeitschr. f. Hyg. u. Inf., Bd. XVI, 1894) benützte das Serum von Menschen, die den Typhus überstanden hatten, zu Versuchen, welche die Schutzwirkung desselben ergaben. Durch die gleichzeitige Injection des Serums neben einer sicher tödtlichen Menge von Typhuscultur wurde unter 15 Fällen neun Mal bei Mäusen und Meerschweinchen eine schützende Wirkung erzielt. Das Serum erwies sich von umso geringerer Wirksamkeit, je später es nach der ersten Typhusinfection entnommen wurde. Das Blutserum von an Typhus gestorbenen Menschen zeigte sich noch wirksamer als das der Typhusreconvalescenten. Nach Stern's Meinung wirkt das Serum auf den zu schützenden Organismus derart ein, daß dieser befähigt wird, die eingeführten Typhusbacillen unschädlich zu machen. Erwähnenswerth ist es, daß auch das Serum von Individuen, welche nie an Typhus erkrankt gewesen waren, in manchen Fällen, und da allerdings nur in großer Menge, eine gegen den Typhus gerichtete Wirkung entfaltete. Pfeiffer (Deutsche med. Wochenschr., 1894) stellte fest, daß das Gift der Typhusbacillen in der größten Menge in den Bakterienleibern selbst enthalten sei. Dieselben werden durch einstündiges Erhitzen auf 54° abgetödtet, ohne daß hierbei die Gifte eine Veränderung erleiden. Das Blut der mit diesem Toxin immunisirten Thiere enthält Antikörper, welche eine specifische baktericide Wirkung gegen Typhusbacillen entfalten. Nach Pfeiffer muß es daher möglich sein, die Typhusbacillen von den zahlreichen typhusähnlichen Bakterien und dem Bacterium coli commune mit Hilfe eines solchen Serums zu unterscheiden. In der That führten Löffler und Dunbar eine solche Methode der Differenzirung mit Erfolg durch und haben später mehrere Forscher (Gruber-Durham, Widal, siehe S. 235 ff) ähnliche Verfahren zur

Serodiagnostik des Typhus ausgearbeitet. Nach Pfeiffer ist das Vorhandensein der specifischen Antikörper im Blut von Typhusreconvalescenten als weiterer wichtiger Beleg dafür zu betrachten, daß der Typhusbacillus für den Typhusproceß ätiologisch von Bedeutung sei. Bei einer von Peiffer gemeinsam mit Kolle ausgeführten weiteren Arbeit über die Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus (Deutsche med. Wochenschr., 1896, Nr. 46) benützten die Autoren als Impfstoff eine Aufschwemmung einer Typhusagarcultur in Bouillon, die vor zwei Monaten aus einer Typhusmilz gezüchtet worden war und sehr große Virulenz zeigte, von welcher 1 Cbcm. ungefähr 0·002 frische, virulente Culturmasse enthielt. Diese Aufschwemmung wurde vor dem Gebrauch im Brutschrank bei 56° vollständig sterilisirt und von derselben 1 Cbcm. in die Rückenhaut gesunder Personen, die vorher keinen Unterleibstyphus überstanden hatten, eingespritzt. In den meisten Fällen traten nach 2—3 Stunden Frösteln, Schwindel, Gefühl von Unbehagen, Schmerzhaftigkeit an der Injectionsstelle ein, die Temperatur stieg gegen Abend auf 38·5°, am nächsten Tage jedoch war das normale Befinden wieder zurückgekehrt. Vor und einige Zeit (11 Tage) nach der Injection wurde von den betreffenden Personen Blut entnommen, um es auf seine Schutzkraft gegen die intraperitoneale Typhusinfection der Meerschweinchen zu erproben. Es ergab sich, daß die einmalige Injection einer minimalen Menge abgetödteter Typhuscultur beim Menschen eine specifische Blutveränderung herbeiführt, welche schon nach 6 Tagen nachzuweisen ist und mindestens denselben Grad erreicht, wie derselbe früher von Pfeiffer und Kolle bei Typhusreconvalescenten nachgewiesen wurde. Das Blut so behandelter Personen enthält specifische baktericide Stoffe. Die Autoren erhoffen von dieser prophylaktischen Schutzimpfung gegen Typhus, daß dieselbe besonders im Kriegsfalle bei Belagerungen praktische Bedeutung erlangen werde. Haffkine befürwortet die Anwendung einer ähnlichen Methode der Schutzimpfung in den Garnisonen Indiens, namentlich bei allen Europäern,

da es erwiesen sei, daß diese während der ersten Jahre nach ihrer Einwanderung eine gesteigerte Empfänglichkeit für Typhus aufweisen.

Beumer und Peiper (Zeitschr. f. klin. Medic., Bd. XXVIII, Nr. 3 u. 4, 1895) tödteten Typhusbouillonculturen verschiedenen Alters dadurch, daß sie dieselben eine Stunde hindurch auf 55—60° erwärmten. Die Typhustoxine erfuhren hierdurch keine Beeinträchtigung ihrer Wirksamkeit. Diesen Injectionsstoff spritzten die Autoren während dreier Monate in 3—14tägigen Zwischenpausen zwei Hammeln subcutan ein. Die Injectionen wurden immer erneuert, sobald die Thiere von dem vorherigen Eingriff sich erholt hatten. Das in der Folge gewonnene Serum zeigte bei Mäusen und Meerschweinchen deutlich immunisirende Eigenschaften. So war bei Mäusen $^1/_2$—1 Tropfen schon genügend, um die Thiere vor der sicher tödtlichen Dosis zu schützen. Ein Meerschweinchen von 100·0 Gewicht wurde durch eine Dosis von 0·07 Cbcm. gegen die vierfache tödtliche Dosis des Typhusgiftes geschützt. Das Serum besaß außerdem eine heilende Wirkung, indem es noch 4 Stunden nach der Infection die Erkrankung eines Meerschweinchens verhinderte. Dieses Ergebniß ist sehr bemerkenswerth, nachdem das Krankheitsbild bei der experimentellen Typhusinfection schon nach 1—2 Stunden in voller Entwickelung begriffen ist und gewöhnlich nach Verabreichung letaler Gaben binnen 12—24 Stunden der Tod eintritt.

Demel und Orlandi (Medic. Congreß, Rom 1894, März) versuchten in der Erwägung, daß bei dem experimentellen Typhus das Bacterium coli commune eine Rolle spiele, diesen Mikroorganismus und seine Giftproducte für sich oder vereint mit anderen Agentien gegen den Typhus zu verwerthen. Sie immunisirten Thiere mit Hilfe des Bacterium coli und erzielten mit dem Serum einige Resultate. Presser (Zeitschrift für Heilkunde, 1895, Bd. XVI) behandelte zwei Reihen von je 7 Kranken, die eine mit Typhusculturextracten, von Typhusbouillon stammend,

die andere mit Culturextracten des Bacillus pyocyaneus. Die Dosen schwankten von 1—6 Cbcm. Der Autor erhielt keine zufriedenstellenden Resultate. Bei der ersten Serie von Kranken schien das Fieber einige Male durch die Injectionen beeinflußt und es ging der Temperaturabfall auch ziemlich rasch vor sich, bei der Mehrzahl aber verschlechterte sich der Zustand. Bei einigen Kranken der zweiten Reihe ging das continuirliche Fieber in ein remittirendes über, es zeigte sich jedoch der Krankheitsverlauf nicht modificirt.

Rumpf (XIII. internationaler medicinischer Congreß, München, April 1895) behandelte 65 Typhusfälle mit sterilisirter Cultur des Bacillus pyocyaneus. In 20 Procent der Fälle erwies sich diese Behandlung als nutzlos. Bei den anderen Kranken zeigte sich eine specifische Wirkung insofern, als nach einer Temperatursteigerung am zweiten oder dritten Tage eine schwache Herabminderung eintrat und die Temperatur allmählich normal wurde. Weitere Fiebernachschübe konnten durch erneuerte Injectionen zum Verschwinden gebracht werden. Nach Rumpf's Dafürhalten wirken die Pyocyaneusculturen nicht specifisch antagonistisch auf den Typhusbacillus ein, sondern unterstützen die natürlichen Fähigkeiten des Organismus in der Abwehr der Schädlichkeiten.

Löffler und Abel (Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde, 1896, S. 51) immunisirten Ziegen mit Hilfe des Typhus- und Colibacillus und benützten deren Serum mit Erfolg, um Thiere gegen Typhus- und Coliinfection zu schützen.

Die ersten Versuche Klemperer's und Levy's (Berliner klinische Wochenschrift, 1895, S. 601) bestanden darin, eine gegen Typhus immunisirende Milch in Anwendung zu ziehen. Eine solche war ohne Schwierigkeit durch Immunisirung einer Ziege gewonnen worden. Die Milch hatte zwar nicht den Immunisirungswerth des Blutserums, sie immunisirte am Ende des mehrmonatlichen Versuchs nur etwa $^1/_{10}$ so stark wie

das Serum, allein dieser Nachtheil wurde durch die Menge, in der das Immunisirungsmittel beständig zur Verfügung stand, mehr wie ausgeglichen. Trotzdem eignete sich die Immunmilch zur Anwendung bei Typhus nicht, da ihre Wirkung vom Magen aus eine nur geringe war, und auch die Einbringung in den Mastdarm aus dem Grunde praktisch nicht durchführbar war, da die schwer Erkrankten nicht im Stande waren, das Klysma zu halten. Als Versuchsthier zur Bereitung von Typhusheilserum erwies sich den Verfassern der Hund als sehr geeignet, da dieser eine ziemlich hohe natürliche Immunität gegen die Typhusbacillen besitzt. Mit 15 Cbcm. einer zweitägigen Bouilloncultur von mittlerer Virulenz (0·2 Cbcm. tödteten eine weiße Maus) konnte ein kleiner Hund wohl erheblich krank gemacht, aber nicht getödtet werden. Die Immunisirung wurde in derselben Weise wie früher bei der Ziege vorgenommen. Die natürliche Immunität des Hundes wurde allmählich in anfangs langsamerem, bald schnellerem Vorschreiten durch Einführung unveränderter virulenter Bakteriencultur gesteigert. Die sodann mit Meerschweinchen und mit Mäusen angestellten Versuche bewiesen den Autoren, daß das Hundeserum Thiere gegen Typhusbacillen zu immunisiren und eine Zeit lang nach der Injection gegeben, auch zu heilen im Stande sei. Nach Versuchen, welche die Verfasser an sich selbst anstellten, ist dieses Serum in der Menge von 5 Cbcm. für den Menschen unschädlich. Sie begannen daher mit dieser Dosis bei fünf Typhuskranken, welche in der ersten Woche der Krankheit sich befanden und stiegen, als auch hierbei unangenehme Folgen nicht zu Tage traten, rasch zu großen Dosen an. Es wurden jedem Patienten an drei aufeinander folgenden Tagen jedesmal 20 Cbcm., im Ganzen daher 60 Cbcm. subcutan injicirt, ohne daß dabei nachtheilige Folgen, wie Exantheme, Albuminurie, auftraten. Die Fälle verliefen als leichte, doch ist es nicht festgestellt, ob die Behandlung dazu das Mindeste beitrug. Es begannen gewöhnlich am dritten Tage nach der ersten Injection die morgendlichen Remissionen

und gegen Ende der zweiten oder dritten Woche trat normale Temperatur ein. In einem Falle wurde acht Tage nach dem Aufhören des Fiebers ein leichtes Recidiv beobachtet. Auf Grund dieser wenigen Fälle glauben die Verfasser das eine mit Bestimmtheit behaupten zu können, daß die Serumtherapie des Typhus gänzlich unschädlich ist und ferner, daß sie, wenn überhaupt ein Einfluß auf die Krankheit ausgeübt wird, den Verlauf der Krankheit mildert und abkürzt. Es tritt die Immunität rascher, und unter den dem Typhus eigenthümlichen Fieberbewegungen ein.

Funck (La sérothérapie de la fièvre typhoïde; Bruxelles, 1896) ging bei Immunisirung von Pferden und Ziegen in folgender Weise vor: In zwei Liter haltende Gefäße, welche einen Liter peptonisirte und genau neutralisirte Fleischbrühe enthielten, wurde eine höchst virulente Typhusbacillencultur eingebracht. Nach 4—6 wöchentlichem Stehen im Thermostaten bei 37°, wurde die Flüssigkeit mikroskopisch auf die Reinheit der Cultur geprüft, worauf im günstigen Falle 0·5 Procent Phenol zugesetzt wurden. Im Gegensatze zu Pfeiffer und Kolle u. A. arbeitet Funck mit abgetödteten Culturen. Mit Hilfe des nach diesem Verfahren von einem Pferde gewonnenen Serums konnte er Meerschweinchen gegen tödtliche Dosen von Typhuscultur, welche entweder durch Chloroform oder durch Phenol abgetödtet war, schützen. Das Serum zeigte auch heilende Eigenschaften. Es bewirkte noch 1—3 Stunden nach der Infection, daß die Versuchsthiere mit dem Leben davon kamen. Die mikroskopische Untersuchung, welche 2 Stunden nach der Injection des Serums vorgenommen wurde, ergab, daß sämmtliche Bakterien aus dem Peritoneum verschwunden waren.

Chantemesse (Médecine moderne, 1897, 27. Jänner) benützte die Beobachtung, daß der Eberth-Gaffky'sche Bacillus sich besonders lange in Milz und Knochenmark virulent erhalte, dazu, um durch Züchtung des Bacillus auf einem aus Milz, Knochenmark und Blut bestehenden Nährboden ein kräftiges Typhustoxin zu erhalten. Nach

36 Stunden bildet sich auf der Oberfläche der Cultur ein Häutchen, am fünften und sechsten Tage war die Toxinbildung am stärksten, um bis zum 15. Tage wieder abzunehmen. Das so gewonnene alkalisch reagirende Toxin erwies sich per os eingeführt als völlig wirkungslos, während es, subcutan oder intravenös applicirt, äußerst wirksam war und Kaninchen in Dosen von 12—14 Cgr. tödtete. Mit dieser giftigen Culturflüssigkeit wurden im Pariser Institut Pasteur Pferde durch steigende Einspritzungen während 9 Monate immunisirt und von denselben ein Serum gewonnen, mit welchem Chantemesse beim Menschen günstige Erfolge erzielen konnte. Diese Versuche sind noch nicht abgeschlossen (siehe ferner die Versuche zur Typhusbehandlung von Carpenter, S. 309 und von Jež, S. 311).

Serodiagnostik des Typhus.

Charrin und Roger, Metschnikoff, Issaeff, Bordet machten die Beobachtung, daß die Immunsera die Eigenschaft besitzen, den betreffenden Bakterien die Beweglichkeit zu rauben, wobei dieselben zu Häufchen zusammen treten, agglomeriren oder zusammenbacken, agglutiniren.

Die Arbeiten Pfeiffer's und Kolle's, Gruber's und Durham's (Münchener medicinische Wochenschrift, 1896, 285) haben dann die Thatsache zu Tage gefördert, daß Reinculturen von Typhusbacillen (nicht aber die anderer Mikroorganismen), in die Unterleibshöhle eines gegen Typhus hochgradig immunisirten Meerschweinchens eingeführt, daselbst rasch ihre Beweglichkeit verlieren und in helle kugelförmige Gebilde zerfallen. Es wurde danach folgende Methode zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen von Gruber und Durham ausgearbeitet: Das Blutserum eines gegen Typhus immunisirten Thieres wird der Bouilloncultur des zu untersuchenden Keimes zugefügt. Ist letzterer der specifische Pilz, so ballen sich die Bakterien zu Flocken zusammen und die Bouillon klärt sich in 24 Stunden, indem die Massen sich zu Boden setzen. Bei Beobachtung

des Vorganges im hängenden Tropfen unter dem Mikroskop sieht man, daß die Bacillen in kurzem ihre Beweglichkeit verlieren und sich zu größeren, unbeweglichen Haufen zusammenballen. Gruber nannte diesen Vorgang Agglutination und die ihn bewirkenden unbekannten Stoffe Glabrificine oder Agglutinine.

Widal (Sitzung der Société médicale des Hôpitaux, 25. Juni 1896, Paris) beobachtete, daß das Blutserum Typhöser auf eine Fleischbrüheculture des Typhusbacillus die eben besprochene Wirkung gleichfalls besitze. Durch wenige Tropfen des Serums wird die Cultur geklärt und ihr charakteristisches Aussehen verändert. Die Bacillen werden difformirt, verlieren ihre Beweglichkeit und häufen sich am Boden des Reagenzglases an. Widal konnte diese Reaction des Blutserums auch in vorgeschrittener Reconvalescenz und sogar bei Personen nachweisen, welche vor 3 Jahren den Typhus überstanden hatten. Auf dieses Verhalten des Blutserums Typhöser gegenüber den Typusbacillen gründete Widal die folgende Methode der Typhusdiagnose:

1. Ein Tropfen Serum, welches von dem Blut aus der Fingerkuppe eines fraglichen Typhuskranken gewonnen ist, wird mit 10 Tropfen einer Typhusbacillen-Bouilloncultur, die einen, höchstens 2 Tage alt ist, (Fraenkel hält 6—8 Stunden lang bei Blutwärme gewachsene Bouillonculturen für die geeignetsten, da in ihnen jedes einzelne Stäbchen noch beweglich ist) gemischt und unter dem Mikroskope betrachtet; liegen nach einer halben bis mehreren Stunden die Bakterien gleichmäßig unbeweglich und in Haufen zusammen geballt, so ist die Diagnose positiv zu stellen (mikroskopische Reaction).

2. 8 Tropfen Serum vom Blut aus einer Armblutader des Patienten werden mit 4 Cbcm. der Bouilloncultur 24 Stunden bei 37° in dem Brutschrank aufbewahrt. Liegt Typhus vor, so wird die Bouillon klar erscheinen und auf dem Boden ein dickes, scholliges Sediment zu sehen sein (makroskopische Reaction).

Es ist von Wichtigkeit, stets eine Reihe von Verdünnungen anzulegen, da das Serum Typhöser im Verhältniß 1:16 (Grünbaum), 1:25 (du Mesnil), oft sogar noch bei 1:100 (du Mesnil) oder 1:128 (Grünbaum) eine deutliche Wirkung zeigt, während reines Normalserum und solches anderer Kranker nur in unverdünntem Zustande reagirt. Es muß ferner die Untersuchung des Reagenzglases nach 24 Stunden stattfinden, weil später durch die weitere Vermehrung der Bacillen die Flüssigkeit sich wieder trübt (Fraenkel). Werthvoll ist auch die Beobachtung Widal's und Sicard's, nach welcher abgestorbene Bacillen sich ebenfalls durch das specifische Serum agglutiniren lassen. Man hat deshalb nicht nöthig, beständig frische Typhusculturen vorräthig zu halten, sondern kann zur Ausführung der Reaction Culturen heranziehen, die durch halb- bis dreiviertelstündiges Erwärmen auf 60° (bei 56° sterben die Typhusbacillen ab) oder durch Zusatz von 1 Tropfen Formol auf 150 Tropfen der Bouillon abgetödtet worden sind. Fraenkel (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 15, S. 245) hält dagegen den Gebrauch der todten Bacillen für nicht rathsam, da mit denselben wohl die Agglutinirung der Bacillen, aber nicht ihre Immobilisirung, ein besonders wichtiges, augenfälliges und lehrreiches Stück der Untersuchung beobachtet werden könne.

Pugliesi, welcher die Widal'sche Serumdiagnose des Typhus nachprüfte (Wiener medicinische Presse, 1897, Nr. 6, S. 178 ff.; Refer. aus Riforma med., 1896, 227) entnahm das Serum aus Vesicansblasen und erwies sich dasselbe nach einigen Tagen wirksam (es wurde im Verhältniß 1:10—1:15 im Thermostaten bei 37° gehalten). Zu sofortigen Untersuchungen vermischte er einen Tropfen Serum mit 10 Tropfen Cultur. Das Blutserum der Typhusreconvalescenten zeigte die makroskopische Reaction zwischen 5 und 48 Stunden. Bei mikroskopischer Beschau fanden sich nur wenige isolirte, bewegliche Bacillen. Die meisten erschienen wahrhaft verbildet und glichen die Gruppen derselben den amorphen Salzen der Harnsedimente. In 15 Fällen, in welchen Pugliesi sich

der sofortigen »extemporirten« Methode bediente, konnte derselbe die positive Reaction constatiren.

Bei den an Typhus Erkrankten tritt nach mehrfachen Beobachtungen die Serumreaction frühestens am 4. Tage auf. Gewöhnlich erscheint sie am Beginne der zweiten Woche, doch kommt es auch oft vor, daß dieselbe zu dieser Periode noch ausbleibt.

Courmont (Revue de Médec., October 1897) nimmt an, daß die agglutinirende Kraft des Serums in jenen Fällen schwach sei oder erst spät auftrete, welche durch Complicationen oder durch ihre Schwere sich kennzeichnen oder aber, welche ungewöhnlich mild verlaufen. In den einfachen, gemäßigten Fällen trete sie regelmäßig am 6. oder 7. Tage ein, zeige sich am zehnten Tage noch bei einer Verdünnung von 1:100, steige gegen das Ende der Fieberperiode mehr oder weniger rasch an und verschwinde sodann früher oder später. In manchen Fällen bleibe die agglutinirende Fähigkeit nach der Reconvalescenz jahrelang erhalten, bei anderen verschwindet sie sehr bald. Da gelegentlich das Blutserum von nicht an Typhus Erkrankten und solcher, bei welchen das Ueberstehen der Krankheit nicht festzustellen ist, die Widal'sche Reaction in einer Verdünnung von 1:10—1:30 zeigen kann, Verdünnungsgrade, welche Widal zur Anwendung empfohlen hat, so empfiehlt es sich, höhere Dilutionen, etwa 1:50, zu benützen, um Irrthümern aus dem Wege zu gehen.

v. Leube besprach in der Sitzung der physikalisch-medicinischen Gesellschaft zu Würzburg 1898 die Serodiagnostik Widal's in folgender Weise: Die anfänglich benützten Verdünnungen des Serums mit der 10—15fachen Menge einer frischen, höchstens 24 Stunden alten Typhusbouilloncultur sind unbrauchbar, da das Serum Nichttyphöser erst bei Verdünnungen von 1:30—50 sicher ein negatives Resultat liefert. Das Serum Typhöser agglutinirt dagegen oft auch bei 1000facher Verdünnung. v. Leube zieht die mikroskopische Reaction der makroskopischen vor, welch letztere oft erst später als erstere auftritt. Erhält man ein positives

Resultat, so kann man mit umso größerer Wahrscheinlichkeit die Diagnose Typhus stellen, je rascher und je stärker die Einwirkung erfolgt. Die Reaction kann auch bei Nichttyphuskranken positiv ausfallen, wenn diese die Krankheit vor nicht zu langer Zeit durchgemacht haben. Der negative Ausfall der Probe spricht andererseits nicht unbedingt gegen Typhus, da in Ausnahmsfällen das Serum Typhöser das von Gesunden nur unbedeutend an Agglutinationsfähigkeit übertrifft. Die Reaction tritt gewöhnlich am 5.—8. Krankheitstage auf, bisweilen jedoch in der 2.—3. Woche, manchmal sogar erst in der Reconvalescenz. v. Leube sieht gerade in dem ursprünglichen Fehlen und dem späteren unzweifelhaften Erscheinen die Hauptstärke der Widal'schen Probe, weshalb sie als ein werthvolles differentialdiagnostisches Hilfsmittel zur sicheren Erkennung des Typhus benützt werden kann. In einem zweifelhaften, auf Typhus verdächtigen Krankheitsfall müsse die Reaction gleich vom 1. Tage an angestellt und jeden 2. Tag wiederholt werden, bis sie eventuell positiv ausfällt, dann ist die Diagnose Typhus abdominalis sicher. Eine Frühdiagnose des Ileotyphus ist aber durch diese Probe nicht erreichbar. Pescarolo und Bormans (IX. Congreß der italienischen Gesellschaft für interne Medicin, Turin; Refer. Wiener medicinische Presse, 1899, Nr. 2, S. 78) führten die Widal'sche Reaction sehr häufig und nur ein einziges Mal mit negativem Ergebniß bei einem letal endenden Abdominaltyphus aus.

Widal stellte die Behauptung auf, daß das Erscheinen der Agglutinationswirkung eine Reaction der Infection sei, da es in den ersten Tagen des typhösen Processes auftrete, wo von einer Immunität keine Rede sein kann. Demgegenüber haben Versuche, welche Deutsch im Gruber'schen Institute 1898 ausführte (Wiener medicinische Presse, 1899, Nr. 47, S. 1955, 1956) ergeben, daß die Fähigkeit der Agglutination sich entsprechend der immunisirenden Kraft entwickele. Sie erscheint am 4.—5. Tage nach erfolgter Einverleibung der Bakterien, um bis zum 10.—12. Tage

zu steigen. Die Thatsache, daß Agglutinine manchmal schon in den ersten Tagen des typhösen Processes nachweisbar sind, läßt sich unschwer aus der Annahme eines Incubationsstadiums erklären: Die adäquaten Bakteriensubstanzen waren eben schon einige Tage vor dem Ausbruch der Symptome vom Organismus aufgenommen worden und hatten ihre Wirksamkeit begonnen. Weitere Versuche Gruber's haben ergeben, daß zwischen Immunisirungswirkung und Agglutinationskraft insofern ein Zusammenhang bestehe, als stärker immunisirende Sera gewöhnlich auch stärker agglutiniren. Sucht man die Agglutination herabzusetzen, so wird im gleichen Sinne auch die Immunisirkraft beeinflußt. Bei der Züchtung z. B. der Bakterien im betreffenden Immunserum, verbrauchen dieselben die Agglutinine und berauben das Serum zugleich seiner Immunkörper. Bei dem Umstande ferner, daß man bisher die besprochenen beiden Wirkungsweisen weder durch Hitze noch sonst wie durch andere physikalische oder chemische Eingriffe voneinander trennen konnte, wird man zu der Vermuthung gedrängt, daß Agglutinine und Antikörper ein und dasselbe Agens sein müssen. Andererseits wurden auch solche Wahrnehmungen gemacht, nach welchen zwischen der agglutinirenden und immunisirenden Wirkung Unterschiede bestehen. Man kann deshalb in dieser Frage bis heute kein entscheidendes Urtheil fällen, vielmehr vorderhand nur als sicher hinstellen, daß die beiden Körper einander nahe verwandt sind.

Typhoplasmin Buchner.

Buchner und Hahn (Münchener medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 48) gewinnen aus den Typhusbacillen in der gleichen Weise, wie bei Choleraplasmin angegeben wurde, den wirksamen Preßsaft, welcher das Typhoplasmin darstellt. Durch vorherige Behandlung von Meerschweinchen mittelst dieses Präparates konnte bei denselben die Typhusinfection gänzlich verhütet werden.

Typhase Klebs.

Dieses Präparat wird von Klebs aus Typhuscultur en nach derselben Methode dargestellt, wie das Tuberculocidin, nämlich durch die Jodnatrium-Wismuthmethode. Das Präparat zersetzt wie das Tuberculocidin Wasserstoffsuperoxyd in alkalischer Lösung. Da Klebs gesehen hatte, daß eine typhöse Erkrankung, die durch Roseola, Darmblutung, Milzschwellung gekennzeichnet und durch die Gruber-Widal'sche Reaction sichergestellt war, den Verlauf der Tuberculose günstig beeinflußt habe, wandte er obige Zymase bei Tuberculose-Mischinfection, in bisher wenigen Fällen zwar, aber mit sehr günstigem Erfolg an (1 TC : 2 Typhase zu subcutanen oder rectalen Injectionen).

2. Exanthematischer Typhus (Typhus exanthematicus).

Gegen das Fleckfieber, dessen Erreger bisher noch nicht bekannt ist, wurde das Reconvalescentenblutserum von Lewaschew, Hammerschlag, v. Jaksch, Legrain, Raynaud mit wechselndem Erfolg angewandt. Während der Erstgenannte bei 36 Kranken keine Besserung mit diesem Serum erzielen konnte, verlor Legrain (Soc. de Biol., 1895, 10. Jänner) in einer heftigen Epidemie, in welcher sonst die Sterblichkeit 25 Procent betrug, von 12 Schwerkranken, die so behandelt wurden, nicht einen einzigen. Er beobachtete als Folge der Injection stets einen Temperaturabfall, der durch kein sonstiges chemisches oder thermisches Mittel erzielt werden konnte. Es schwand ferner das Koma, während die Harnmenge gesteigert wurde, in einem Falle erfolgte gleichzeitig damit die Resorption eines pericardialen Exsudates. Wurde die Injection frühzeitig, bis zum 4. Tage, applicirt, so verlief die Erkrankung in kürzerer Zeit. Ein künstliches Serum, das Natriumphosphat und Natriumchlorid enthielt, blieb wirkungslos. Raynaud (Bulletin méd. de l'Algérie, 1896, 10. Mai) behandelte bei einer Epidemie in Algier 17 Fälle, worunter 7 sehr schwere, mit dem Reconvalescenten-

serum. Er verzeichnete unter diesen nur zwei Todesfälle. Nach diesem Autor bewirkt diese Behandlungsmethode eine Abschwächung der schweren Symptome der Krankheit, es wird der Puls gekräftigt, die Diurese befördert und Albuminurie zum Verschwinden gebracht.

3. Rückfalltyphus (Typhus recurrens).

Auch gegen den Rückfalltyphus wurde die Anwendung des betreffenden Reconvalescentenserums versucht. Gabritschewsky (Kaiserlich russische medicinische Zeitung, 1896, Nr. 19) hat festgestellt, daß das Blutserum von Patienten, welche das Rückfallfieber überstanden hatten, fähig sei, die von Obermeier als erregende Ursache dieser Krankheit entdeckten Recurrensspirillen, Spirochaete Obermeieri, zu tödten. Dieser Forscher injicirte auch das Serum eines Affen, welcher eben von dieser Erkrankung genesen war, einem anderen Affen, der vorher mit Recurrensspirillen inficirt worden war, worauf Genesung eintrat.

Löwenthal gewann ein Antispirochaeten-Serum von Pferden und wandte es mit dem Erfolge bei Typhus recurrens an, daß die Zahl der Spirillen wesentlich vermindert wurde. Weitere Berichte über dieses Mittel sind noch nicht publicirt worden.

XXV. Wurstvergiftung.

van Ermengem hatte das wirksame Princip, welches der von ihm gelegentlich einer Fleischvergiftung in Ellezelles, Belgien, aufgefundene Bacillus botulinus producirt, durch Alkohol, Tannin und Neutralsalze abzuscheiden vermocht und daraus die Folgerung abgeleitet, daß es nicht den Ptomaïnen, sondern den Toxalbuminen, gleich dem Tetanus- und

Diphtheriegift, zuzurechnen sei. In ihrer Abhandlung »Zur Gewinnung des Botulismustoxins« (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, S. 521) konnten Brieger und Kempner die Richtigkeit der obigen Vermuthung bestätigen, nachdem es ihnen gelang, das Gift nach der Brieger-Boer'schen Methode in der folgenden Weise zu isoliren: Die von den Botulismusbakterien befreite Culturflüssigkeit wurde mit dem doppelten Volumen einer 3procentigen Chlorzinklösung versetzt; bei zu starker Acidität der Culturfiltrate muß die Säure durch Spuren von Ammoniakflüssigkeit etwas abgestumpft werden. Der entstandene Niederschlag wird nach sorgfältigem Auswaschen mit soviel Ammoniumbicarbonat in 1procentiger Lösung vermischt, daß eine ganz schwache alkalische Reaction entsteht. Durch Zufügen von Ammoniumphosphat wurde sodann die Zinkverbindung gänzlich gesprengt, wobei unlösliches Zinkphosphat ausfiel. Aus der hiervon abfiltrirten Flüssigkeit schieden die Autoren das Toxin nebst Albumosen durch Aussalzen mit Ammoniumsulfat ab. Der nach dieser Darstellungsmethode erhaltene Niederschlag wurde zum größten Theile im gehärteten Filter zurückgehalten, so daß die äußerst geringen, vom Filter abstreifbaren Partikeln kaum einer Wägung zugängig waren. Aus vergleichenden Impfversuchen an Meerschweinchen ergab sich, daß die Ausbeute an diesem wirksamen Principe stets eine quantitative war. Wollte man aber die Substanz auf irgend eine genügende Art reinigen, so stellten sich bedeutende, 40—50 Procent betragende Verluste ein, weshalb von der Reindarstellung abgesehen wurde. Das unrein ausgefällte oder gereinigte, getrocknete Gift hält sich sehr lange Zeit, wenn es auch einige Wochen hindurch, jedoch vor Licht geschützt, der Einwirkung der äußeren Luft überlassen bleibt. Das gereinigte Gift erweist sich jedoch gegenüber Alkohol, Aether und oxydirenden Substanzen als äußerst empfindlich; andererseits verhält es sich aber reducirenden Agentien, selbst Natriumamalgam gegenüber, unter Rücksichtnahme auf die bei dem Arbeiten mit diesem Reagens nothwendigen Cautelen,

sehr widerstandsfähig, eine weitere Eigenschaft, die ihm mit dem Diphtherie- und Tetanusgift gemeinsam ist.

Die Autoren erblicken in der Thatsache, daß es dem einen von ihnen (Kempner) gelang, durch Einverleibung dieses Toxins von Thieren ein äußerst wirksames, antitoxisches Serum zu gewinnen, einen Beweis dafür, daß die von ihnen dargestellte Substanz in Bezug auf ihre chemische Constitution den Toxinen des Tetanus und der Diphtherie nahe stehe. — Weitere Berichte über das Serum behält sich Kempner vor.

Zweiter Theil.

Organpräparate.

Einleitung.

Die Organtherapie, welche auch als Organsafttherapie, als Séquardotherapie, als Histotherapie, Opotherapie, Zoopotherapie bezeichnet wurde, beschäftigt sich mit der Einverleibung der frischen, rohen Organe und Gewebe oder zweckmäßig daraus hergestellter Präparate von jungen gesunden Thieren in den erkrankten menschlichen Organismus. Der Weg, auf welchem die Incorporirung der Organsubstanzen und Organpräparate erfolgt, kann ein verschiedener sein: die Heilmittel werden entweder per os dargereicht oder durch subcutane, intravenöse, intraperitoneale Injectionen, als Implantationen, als Klysmen eingebracht.

Brown-Séquard ist der Begründer dieser Heilmethode, welche gegenwärtig neben Blutserum- und Bakterientoxintherapie ihren Aufschwung begonnen hat. Sowie von diesen beiden letzteren Heilmethoden mit einiger Berechtigung gesagt werden konnte, daß deren unbewußte Uranfänge und bescheidene Anklänge in das Alterthum zurückzuverlegen seien, da man die Versuche zur Giftfestigung des Königs Mithridates und andere ähnliche Bestrebungen von Priestern, Jägern, Wilden 2c. als in dieses Gebiet gehörig bezeichnen könne, ebenso muß von der Organtherapie behauptet werden, daß sie seit den urältesten Zeiten in allen nur möglichen Formen und in ausgedehntester Weise, jedoch

zumeist jeder Wissenschaftlichkeit entbehrend, von allen Völkern ausgeübt wurde. Zeugniß hierfür legen zahlreiche Ueberlieferungen und medicinische Abhandlungen ab, die wir aus dem Alterthum und Mittelalter überkommen haben. So ist im Papyrus Ebers, im Papyrus Brugsch von den organischen Heilproducten Fett, Milch einer Frau, die einen Knaben geboren hat, von Galle, Gehirnsubstanz, Blut, Sperma 2c. die Rede, eine Vorschrift in ersterer Schriftensammlung besagt, daß die Testikel des Esels, zermahlen und mit Wein vermischt, als roborirendes Mittel anzuwenden seien. Nach Berichten Plinius' des Aelteren bedienten sich die Griechen der inneren Organe gesunder Thiere zur Heilung von Menschen, die an Erkrankung des gleichartigen Organes litten. Vornehme römische Patrizier, die durch das Alter oder durch Ausschweifungen herabgekommen waren, tranken häufig, um ihre Kräfte wiederherzustellen, das noch warme Blut der in der Arena gefallenen Gladiatoren. Und wahrscheinlich hat bei den alten germanischen und gallischen Völkern das Blut, dieser ganz besondere Saft, als Universalmittel gegen alle Krankheiten, sowie zur Wiederherstellung der Körperkräfte, eine wichtige Rolle gespielt. Von Galenus wurden die Lungen des Fuchses gegen Lungenschwindsucht angewandt. In Jägerkreisen ist es eine seit jeher bekannte Thatsache, daß Füchse nie lungenkrank angetroffen werden. In den französischen Pharmakopöen fand man bis in die jüngste Zeit einen Sirop de mou de veau, einen Kalbslungensirup, verzeichnet, der bei Lungenaffectionen vielfach gebraucht wurde. Zu Anfang dieses Jahrhunderts und später noch transfundirte man Affenblut bei Chlorose, gereinigte Ochsengalle wurde und wird gegen Gallensteinkoliken gegeben. Bei den meisten Naturvölkern findet man auch jetzt noch, neben Benützung der pflanzlichen Giftstoffe, die Anwendung von thierischen Organen verbreitet, die allerdings in primitiver, unverständiger Weise durchgeführt wird. Die Organtherapie ist daher eine altbekannte Heilmethode, das neue an derselben ist die wissenschaftliche Begründung, welche ihr durch

Brown-Séquard zu geben versucht wurde. Dieser Forscher stellte die Behauptung auf, daß den inneren Organen, mögen es Drüsen mit oder ohne Ausführungsgang sein, sowie den Körpergeweben eine sogenannte »innere Secretion« zukommen müsse, d. h. daß dieselben Stoffe liefern, die in das Blut aufgenommen werden und für das normale, ungestörte Functioniren des Gesammtorganismus so sehr nothwendig sind, daß durch theilweisen oder vollständigen Ausfall derselben Krankheitszustände, sowie Vergiftungserscheinungen hervorgerufen werden. Er stützte sich auf diese Ausführungen, indem er gegen Altersschwäche, Neurasthenie ꝛc. die hypodermatische Anwendung eines Saftes empfahl, der durch Ausziehen aus den zerriebenen Hoden des Widders in vollkommen sterilem Zustande gewonnen worden war.

Es waren schon vor Brown-Séquard Thatsachen bekannt geworden, welche den Schluß zuließen, daß von manchen Organen neben der Secretion verdauender oder anderer Flüssigkeiten oder solcher, welche Zerfallsproducte wegzuschaffen haben, noch andere für den Körperhaushalt wichtige Stoffe gebildet würden. So hatte beispielsweise Bernard die Entdeckung gemacht, daß die Leber, welche als gallenabsonderndes Organ bekannt ist, außerdem die Bildungsstätte des Glykogens sei. Durch die physiologischen Arbeiten anderer Gelehrter (Schiff, Kocher, Brown-Séquard ꝛc.) war nachgewiesen worden, daß das Exstirpiren verschiedener Drüsen bestimmte pathologische Erscheinungen, Vergiftungssymptome und häufig den Tod nach sich ziehen könne. Brown-Séquard verallgemeinerte diese einzelnen Befunde zu seiner oben dargelegten Theorie und sprach zuerst die Meinung aus, daß man durch Darreichung von Drüsensubstanz im Stande sein werde, den Ausfall der Functionen der bestimmten gleichartigen Drüsen zu ersetzen. Diese Ideen haben auf die Ausbildung der wissenschaftlichen Organtherapie den förderlichsten Einfluß ausgeübt, Physiologie und Medicin beginnen daraus erheblichen Nutzen zu ziehen. Bei dem eingehenden Studium, welchem jetzt alle Organe und Gewebe des Körpers in Bezug auf ihre physiologischen Wirkungsweisen, auf ihre

Bestandtheile, pathologischen Veränderungen ꝛc. unterworfen werden, stellt sich wohl immer mehr heraus, daß die Grundanschauung des französischen Physiologen in einzelnen Fällen Modificationen erleiden muß. So scheint es, daß manche lebenswichtige Organe, z. B. die Schilddrüse, ihre wirksamen Bestandtheile nicht an das Blut abgeben, sondern daß in dieser Drüse selbst die Processe sich abspielen, durch welche Stoffe, die für den Körper schädlich sind, in unschädliche verwandelt werden. Es könnte immerhin auch der Fall sein, daß beide Vorgänge, das Abgeben wichtiger Stoffe an den Blutkreislauf und das Zerstören schädigender Substanzen in der Drüse selbst, nebeneinander sich abspielen. Dem sei, wie ihm wolle, jedenfalls lassen die bisherigen Erfahrungen bei Anwendung von Organpräparaten den Schluß zu, daß die Wirksamkeit derselben sich sowohl auf Ernährungsvorgänge erstrecke, wie auch gegen giftige Stoffe gerichtet sei, die im Körper fortdauernd gebildet werden. Gewichtige Gründe sprechen dafür, daß an der ersteren Wirkung vornehmlich die Nukleoproteïde, Nukleïne und Nukleïnsäuren betheiligt sind, die in fast allen Organen in großer Menge, die Thymusdrüse voran, angetroffen werden. Nächst diesen dürften fermentartige, diastaseähnliche Stoffe, Basen ꝛc. in den Drüsensecreten vorhanden sein, welchen vielleicht die antitoxischen Eigenschaften zugesprochen werden könnten. Den meisten dieser Substanzen kommt wohl die weitestgehende chemische Umsetzungsfähigkeit zu, da sie berufen sind, in die Lebensprocesse, in die chemischen und physikalischen Vorgänge, welche sich im Zellenstaate, im Organismus abspielen, vermittelnd einzugreifen. Wir sehen auch, daß diese so labilen Körper durch geringfügige äußere Eingriffe, wie Erhitzen, Behandeln mit schwachen Säuren, sogar durch Einwirkung der Kohlensäure der Luft, durch Lichteinfluß ꝛc. sich verändern und ihre Wirksamkeit einbüßen können. Zum Beweis der leichten Zersetzlichkeit der wirksamen Organsubstanzen sei hier angeführt, daß die meisten Drüsen des Thierkörpers, die, in rohem Zustande genossen, specifische Wirkungen entfalten, vollständig un-

schädlich oder nur wenig schädlich sind, wenn sie in gekochtem Zustande gegessen werden. Bei Bereitung der Organpräparate ist daher besondere Rücksicht darauf zu nehmen, daß die wirksamen Bestandtheile keine wesentliche Veränderung ihrer chemischen Eigenschaften erfahren. Man muß auf diesen Umstand umsomehr Gewicht legen, da es mehr als wahrscheinlich ist, daß man spontane Umsetzungen, welche sich beim Uebergang der Zellcomplexe vom Leben zum Tod vollziehen, wenigstens in nächster Zeit nach dem heutigen Stande der Wissenschaft nicht werde verhindern können. Wir müssen uns daher damit begnügen, nur einen Theil der Wirksamkeit eines lebenden Organes auf das Extract oder ein anderes aus dem Organ dargestelltes Präparat zu übertragen. Die Gesammtheit der vitalen Vorgänge der Zelle (sind dies nicht auch physikalische und chemische Processe, die sich zwischen höchst labilen, höchst complicirt zusammengesetzten Stoffen des Zellplasmas abspielen?) können wir zur Zeit noch nicht mit Hilfe der Organtherapie von Individuum zu Individuum übertragen. Ein Vorgehen, das in dieser Hinsicht einigen Erfolg verspricht, wäre dasjenige, welches Horsley zur dauernden Heilung des Myxödems vorschlug. Dieser Forscher sagt, daß der Grund des Atrophirens einer implantirten Schilddrüse darin liege, daß sie einem mit toxischen Producten gesättigten Organismus einverleibt wurde. Würde man im Gegentheil den Myxödemkranken zuerst mit Schilddrüsensubstanz per os behandeln solange, bis alle Krankheitssymptome verschwunden sind, und dann das Einbringen einer gesunden Schilddrüse versuchen, so würde dieselbe vielleicht nicht atrophiren sondern einheilen, leben und ihre antitoxische Wirksamkeit fortdauernd entfalten. Ein an einem Affen angestellter diesbezüglicher Versuch schien von Erfolg begleitet zu sein.

Die Anwendungsweise der Organpräparate war zuerst, seitdem Brown-Séquard die Grundsätze der Organtherapie aufgestellt hatte, die subcutane Injection von Organsäften oder -extracten, eine Methode, welche Brown-Séquard bei seinen Hodensaftinjectionen, Murray bei

Einbringung eines Glycerinextractes aus der Schilddrüse befolgte. Vorher war von einzelnen Forschern (Schiff, Bircher, Kocher ꝛc.) die Implantation der Schilddrüse in das Peritoneum, unter die Bauch- und Brusthaut nicht ohne Erfolg versucht worden. Von diesen beiden Verfahren, die gewisse Gefahren und Unzukömmlichkeiten in sich schließen, ist man, bis auf einige wenige Ausnahmsfälle abgekommen, seitdem man weiß, daß die wirksamen Bestandtheile der Organe durch die Magen- und Darmverdauung zumeist keine Einbuße an ihrer Wirksamkeit erleiden. Nach dem Vorgange von Howitz und Mackenzie verabreicht man jetzt die Organe und Organpräparate meist nur per os, oder wendet in Fällen, wo die Eingabe durch den Mund auf Schwierigkeiten stößt, z. B. bei Myxödematösen, die nur mit Mühe schlucken können, bei Geisteskranken, die die Aufnahme von Speisen oder Medicamenten verweigern ꝛc., den Weg der Einbringung durch das Rectum an (Methode von Herzen).

Was die Darstellungsarten der Organpräparate betrifft, so wendet man die Organe sowohl in frischem wie in getrocknetem Zustande, als auch in Form von Extracten, Emulsionen ꝛc. sowie in der Form der daraus isolirten wirksamen Bestandtheile an. Bei Bereitung von Organpräparaten zu medicinischen Zwecken ist vor allem Anderen darauf zu achten, daß die zur Schlachtung kommenden Thiere vollkommen gesund, jung und kräftig sind. Zur Entnahme der gewünschten Organe wird man die geeigneten Thiergattungen zu wählen haben; so benützt man meistens die Thyreoidea des Schafes zur Darstellung der Schilddrüsenpräparate, nachdem es sich gezeigt hat, daß diese Thiere die wirksamsten Drüsen liefern, und entnimmt Kälbern oder Schafen die Nebennieren und nicht Rindern, da bei letzteren oft Läsionen dieser Organe beobachtet wurden, oder bevorzugt die Leber des Schweines zur Gewinnung von Leberextract, da nach Gilbert's und Carnot's Versuchen gerade dieses Thier eine Leber von hoher antitoxischer Wirksamkeit besitzt.

Die Entnahme und weitere Präparirung der Organe hat unter aseptischen Cautelen zu geschehen. Fett- und Bindegewebstheile müssen sorgfältig entfernt werden.

In frischem Zustande werden die Organe nicht allzu häufig mehr verabreicht. Nach Sauer bereitet man Organ-Emulsionen aus den frischen, von Fett- und Bindegeweben befreiten Drüsen, indem dieselben in der Kälte mit sterilem Fett emulgirt werden, so daß gewissermaßen jedes Organtheilchen mit einer Fetthülle umgeben gedacht werden kann (3 Theile Emulsion = 1 Theil frische Drüse). Dadurch läßt sich eine große Haltbarkeit der Substanzen und ihre bequeme Dosirung erreichen.

Will man die Drüsen in getrocknetem Zustande verwenden, so hat die Trocknung bei 30° nicht übersteigenden Temperaturen möglichst rasch im Vacuum oder über wasserentziehenden Mitteln zu geschehen. Die erhaltene Substanz wird mit Milchzucker oder einem anderen indifferenten Constituens in bestimmtem Verhältnisse vermischt, um zur Bereitung von Tabletten, Pillen ꝛc. zu dienen.

Zur Darstellung von Extracten werden die Organe mit wässerigem Glycerin, physiologischer Kochsalzlösung, carbolsäurehaltiger Glycerinlösung, mit schwachen Säuren ꝛc. ausgezogen und die unwirksamen Stoffe durch Anwendung von indifferenten chemischen Mitteln entfernt. Bei der Gewinnung und Isolirung einzelner wichtiger Bestandtheile aus den Drüsen bedient man sich außerdem noch der künstlichen Verdauung durch Pepsin, Pankreatin, Papaïn, der Dialyse, der Kälteeinwirkung ꝛc. Man hat bisher vergeblich versucht, die Organextracte aseptisch zu erhalten. Die Anwendung von Hitze zu diesem Zwecke ist ausgeschlossen, da diese die wirksamen Bestandtheile vermindert, die Filtrirung durch d'Arsonval'sche oder Kaolinkerzen mit oder ohne Kohlensäuredruck bewährte sich nicht, da hierdurch die Präparate gleichfalls eine Herabminderung ihrer Wirksamkeit erfuhren. Gilbert und Carnot wollen von dem folgenden Verfahren gute Erfolge gesehen haben: Sie macerirten die ohne irgend welche Vorsichtsmaßregeln aus den Schlacht-

häusern erhaltenen Drüsen in salzsäurehaltigem Wasser durch mehrere Tage. Nach dieser Zeit wurde der noch vorhandene Theil der freien Säure durch kohlensaures Natrium abgestumpft, wodurch eine vorgängige Abtödtung aller schädlichen Keime ohne wesentliche Schädigung der wirksamen Substanzen erreicht wurde, nachdem als Endproduct eine harmlose Kochsalzlösung hinterbleibt.

I. Blutbildungsorgane, embryonale.

Das Präparat Sanguinoform wird nach Engel (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1898, Nr. 47) aus den embryonalen Blutbildungsorganen (welcher Thiere?) durch Verreibung derselben mit 2 Theilen Milchzucker, Trocknen und Pulvern der Masse gewonnen. Als Corrigens wird Pfefferminzöl zugesetzt. Dieses Präparat wurde in 10 Fällen theils bei Chlorose, theils bei Anämie in Dosen von 1—3·0 täglich zur Anwendung gebracht. Die genaue Untersuchung des Blutes der Behandelten wies darauf hin, daß diese Behandlung erfolgreich sei.

II. Blutegel.

Das Blutegelextract wird aus den in Alkohol gehärteten, getrockneten und pulverisirten Köpfen von Sanguisuga medicinalis Sav. durch Ausziehen mit Wasser und Sterilisiren des Auszuges erhalten, so daß in je 2 Cbcm. desselben die wirksamen Bestandtheile eines Blutegelkörpers vorhanden sind.

Haycraft's Untersuchungen (Landois, Lehrbuch der Physiologie des Menschen, 7. Aufl., S. 54) haben ergeben, daß im vorderen Abschnitte des Blutegels ein Stoff als

Mundsecret ausgeschieden werde, dem die Eigenschaft zukommt, die Gerinnung des Blutes zu verzögern oder ganz zu verhindern. (Nach Sabbatani und Mosso enthält auch die gemeine Hundszecke, Ixodes Ricinus Latr., ein Ferment, welches, indem es die Action des Fibrinfermentes aufhebt, auf das Blut gerinnungshemmend einwirkt). Dieselbe Fähigkeit besitzt nach Eguet (Deutsche medicinische Zeitung, 1896, 12), sowie nach Dickinson (Journ. of Physiol., 1891) und Landois-Schultze (Therapeutische Monatshefte, 1892, S. 140) auch das wässerige Blutegelextract, und zwar bethätigt es dieselbe in vitro, wie auch im lebenden Körper. Man ist dadurch in den Stand gesetzt, die Bildung von Thromben zu verhüten. Um diese Wirkung zu erreichen, mußte Eguet einem Kaninchen das Infus eines Blutegels per 55 Cbcm. Blut injiciren. Auf den Menschen übertragen, würde das Infus von 80—90 Blutegeln nöthig sein, um das Blut eines 65 Kgr. schweren Mannes, vorausgesetzt, daß dessen Blut sich ebenso wie Kaninchenblut verhalte, vor Thrombenbildung zu schützen. Eguet constatirte, daß der Schutz vor Gerinnung nur kurze Zeit anhalte, und zwar ist dessen Dauer umso geringer, je besser die Nieren arbeiten.

Nach Sahli's Angabe (Atti del XI. Congresso medico internazionale Vol. III., Med. interna, S. 15) dürften sich zum Zwecke einer wirksamen Bekämpfung von recidivirenden Thrombosen und des Infarkts bei erwachsenen Menschen mindestens 150—200 Cbcm. des Blutegelextractes als nöthig erweisen.

Landois schlug vor, bei Transfusionen dem zu übertragenden Blute, statt es zu defibriniren, Blutegelextract zur Verhinderung des Gerinnens zuzusetzen. Dieser Forscher infundirte ein Infus aus Blutegelköpfen mit 0·6procentiger Natriumchloridlösung Kaninchen in die Jugularvene und konnte nach einiger Zeit das aus den durchschnittenen Halsgefäßen aufgefangene Blut des Thieres, ohne daß Gerinnung eingetreten war, einem anderen Thiere infundiren. Ferner konnte frisch gewonnenes

Kaninchenblut, mit Blutegelextract versetzt, gleichfalls gerinnungsfrei infundirt werden und endlich wurde Blut von Egeln, welche sich unmittelbar vorher vollgesogen hatten, ungeronnen benützt. In keinem Falle traten irgendwelche Störungen auf.

Es wäre von Wichtigkeit, in Erfahrung zu bringen, wie Freund's Ansicht (Wiener medicinische Blätter, 1891, 813), daß die Blutgerinnung durch die Abscheidung von phosphorsaurem Kalk unter geeigneten Bedingungen verursacht werde, mit der Wirkungsweise des Blutegelextractes sich in Einklang bringen läßt. Nach Freund sind Neutralsalze, Ammonsalze ꝛc. geeignet, in entsprechend vermehrter Menge als Lösungsmittel des phosphorsauren Kalks zu dienen und dadurch eine Gerinnung des Blutes auch außerhalb des Organismus hintanzuhalten. Der Anwesenheit solcher Salze im Blutegelextracte müßte daher die Gerinnung verhindernde Eigenschaft desselben zugeschrieben werden, wenn diese nicht einem specifischen Körper noch unbekannter Natur zukommt.

Bosc und Delezenne (Comptes rendus, 1896, II., S. 465 und 500) haben eine weitere interessante Eigenthümlichkeit des Blutegelextractes aufgedeckt: sie beobachteten nämlich, daß das durch Beimengung von Blutegelextract ungerinnbar gemachte Blut einen Monat lang der Fäulniß widersteht. Diese Eigenschaft ist unmöglich auf eine antiseptische Wirkung des Extractes zurückzuführen, da dieses selbst einen trefflichen Culturboden für vielerlei Spaltpilze abgiebt, man muß vielmehr annehmen, daß durch das Blutegelextract eine Veränderung in der Beschaffenheit des Blutes vor sich gegangen sei. Bei mikroskopischer Beobachtung ist dies in der That nachzuweisen: Den genannten Forschern schienen die meisten Blutkörperchen in einen Zustand erhöhter Lebensthätigkeit, besserer Beweglichkeit und größerer Freßlust versetzt zu sein, als dies beim normalen Blute der Fall ist.

III. Bronchialdrüsen.

Die getrockneten Bronchialdrüsen, Glandulae bronchiales siccatae, werden von E. Merck (Darmstadt) aus den Bronchialdrüsen der Schafe und Hammel in der Art bereitet, daß 1 Theil des Präparates etwa 9 Theilen des frischen Organes gleichkommt.

Man giebt die getrockneten Bronchialdrüsen bei Tuberculose in Form von Tabletten, deren jede 0·25 frischer Substanz entspricht, und läßt von diesen dreimal täglich 3—5 Stück nehmen.

Glandulae bronchiales siccatae werden außer von obiger Firma auch von F. Hoffmann, La Roche & Cie. (Basel) u. A. dargestellt.

Glandulēn.

Die Firma Dr. Hoffmann Nachf., Meerane in Sachsen, stellt dieses Präparat nach D. R.-P. 95193 in folgender Weise dar: Die Bronchialdrüsen frischgeschlachteter Hammel werden denselben unter aseptischen Cautelen entnommen, sodann gereinigt und leicht mit Alkohol abgespült. Sodann werden sie mit Wasser oder mit Alkohol extrahirt und es wird der gewonnene Auszug bei einer 45° nicht übersteigenden Wärme im Vacuum eingeengt, worauf man nach dem Erkalten aus der erhaltenen Masse das Glandulēn durch eine Mineralsäure ausfällt. Der Niederschlag wird nach dem Auswaschen getrocknet und bildet eine wenig gefärbte, hornartige Masse, die neben geringen Eiweißmengen den wirksamen Bestandtheil der Bronchialdrüsen enthält. Das Product wird mit Milchzucker in solcher Menge verrieben und zu Tabletten comprimirt, daß jede derselben von 0·25 Gewicht ebensoviel der frischen Drüsensubstanz entspricht.

Das Präparat wird bei Phthisikern in folgender Dosirung in Anwendung gezogen: Anfangs 3 Mal täglich 1 Tablette, jeden 3. Tag um 3 Tabletten steigend bis zur

Dosis von 3 Mal täglich 5 Tabletten, welche Dosis beliebig lange fortgegeben werden kann.

Mayer und Scognamiglio (Policlinico, 1899, 7. Jänner) gaben bei Lungentuberculose das Glandulēn in Tabletten zu 1—5 Stück 3 Mal täglich. Unter 30 Fällen waren 6 im Frühstadium, 14 mittelschwere und 10 schwere Fälle. Es zeigte sich nach 10—11wöchentlicher Behandlung erhebliche subjective Besserung und die objectiv nachweisbaren Erscheinungen waren bei der Mehrzahl der Kranken verschwunden; der Erfolg war auch bei den Schwerkranken ein befriedigender zu nennen. Bei Darmtuberculose war das Mittel nicht sehr wirksam. Weitere günstige Berichte über die Wirksamkeit des Glandulēn's liegen von mehreren Forschern vor.

Nur Hildebrandt (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 36) sah unter Glandulēn-Gebrauch Fieber, Diarrhöe, Schweiße und Kräfteverfall auftreten.

IV. Eierstock.

Dem paarigen Fortpflanzungsorgane des weiblichen Geschlechtes, dem Eierstock (Ovarium), kommt bekanntermeise die Function der Absonderung des Ovulums zu. Nach der Brown-Séquard'schen Theorie hat man geglaubt, auch den Eierstöcken eine »innere Secretion« zuschreiben zu müssen, welche die Bildung der Graaf'schen Follikel fördere und auf die Gesammternährung des Organismus einen Einfluß nehme. In der That haben die experimentellen Untersuchungen Knauer's (Centralblatt für Gynäkol., Nr. 20) und Curàtolo's sowie Tarulli's (La presse médicale, 1896, Nr. 66) ergeben, daß die durch die innere Secretion der Ovarien erzeugten Producte für den Gesammtorganismus von wesentlicher Bedeutung sind, indem Hündinnen, denen die Ovarien exstirpirt worden waren, eine verminderte Phosphatausscheidung aufwiesen. Es ist ferner eine längst feststehende klinische Thatsache, daß in Folge der natürlichen oder künst-

lich herbeigeführten Klimax eine Reihe von vornehmlich das Gebiet des Nervensystems betreffenden Beschwerden sich geltend machen, daß nach Entfernung der Ovarien der Uterus atrophirt, welche Erscheinungen alle durch das Ausfallen eben jener inneren Secretion ihre Erklärung finden können.

Die medicinische Verwendung der Eierstöcke war in früheren Zeiten, im Gegensatze zu den als Aphrodisiaka vielgebrauchten männlichen Zeugungsorganen, wohl nie versucht worden, sie wurde erst in jüngster Zeit durch die Erwägung nahegelegt, daß man vielleicht im Stande sein werde, durch Darreichung von Eierstocksubstanz den bei der natürlichen Schrumpfung der weiblichen Geschlechtsorgane oder bei anticipirter Klimax sich einstellenden Beschwerden in ähnlicher Weise zu begegnen, wie dies durch Fütterung mit Schilddrüsensubstanz bei thyreopriver Kachexie in erfolgreicher Weise geschah. Nach Ansicht des auf der folgenden Seite citirten Jacobs würde die Ovariendarreichung dem Organismus ein mangelndes Antitoxin ersetzen, welches während des ungestörten Functionirens der Ovarien jene Autointoxication des Organismus verhindert, die in der Menopause und im künstlichen Klimax eintritt und sich durch eine ungünstige Einwirkung auf die allgemeine Constitution, sowie durch vasomotorische und nervöse Störungen verräth.

Die Eierstöcke erwiesen sich thatsächlich nach verschiedenen Richtungen hin als wirksam. Das active Princip derselben ist allerdings noch nicht bekannt. Nach Virchow's Ansicht müßten die therapeutisch werthvollen Bestandtheile in den Zellen der Graaf'schen Follikel und der Eier zu finden sein. Von wichtigen Stoffen wurde in den Eierstöcken bisher Jod nachgewiesen. Dieses findet sich nach Barell in den Ovarien in zwei verschiedenen Formen: a) in einer in Wasser und physiologischer Kochsalzlösung unlöslichen und b) in einer in diesen Flüssigkeiten löslichen Form. In ersterer wird das Jod im Gewebe des Eierstockes aufgespeichert, um dann durch die Thätigkeit des Organes vielleicht zur Brunftzeit in die zweite, lösliche Form über-

geführt zu werden. Dieser letzteren scheint das Ovarium seine arzneiliche Wirksamkeit zu verdanken. In Schweinsovarien ist nachgewiesenermaßen mehr Jod enthalten als in Rindsovarien und läßt sich diese Thatsache vielleicht aus der größeren geschlechtlichen Thätigkeit ersterer Thiergattung erklären.

Es ist Mond gelungen (Münchener medicinische Wochenschrift, 1896, Nr. 14 und 36), durch Verabreichung der getrockneten Ovarialsubstanz von Kühen die Beschwerden der durch das Klimakterium hervorgerufenen Sympathicus-Neurose, so die Wallungen, Schweiße, das Herzklopfen, Schwindelanfälle, Schlaflosigkeit 2c. für kürzere oder längere Zeit, oft auch dauernd zu beseitigen. Diese Erfahrungen haben Chrobak in 3 Fällen von Ovariektomie (Centralblatt für Gynäkologie, 1896, Nr. 20), Muret (Revue méd. de la Suisse Romande, 1896, 20. Juli), Jacobs (Annales de la société belg. de Chir., 1898, Nr. 4) in 244 Fällen von partieller und zum größten Theile totaler Kastration, Landau, Mainzer und viele Andere bestätigt. Letztgenannter gab 5—20·0 der frischen Eierstöcke, Landau benützte das Oophorin (s. d.). Martin (Sammlung klinischer Vorträge, 1899, Nr. 255) behandelte 69 Ovariotomirte mit Ovarin, von welchen 31 günstige Einwirkungen zeigten, die sich schon nach 2—4 Tagen bemerkbar machten. Bei Verabreichung größerer Dosen wurde häufig über Magenbeschwerden geklagt. Ebenso erzielte Saalfeld (Berliner klinische Wochenschrift, 1898, Nr. 13) mit Eierstocksubstanz günstige Erfolge bei den im natürlichen Klimakterium und in der künstlichen Klimax auftretenden Hautaffectionen, so bei Acne rosacea des Gesichts, beim sogenannten klimakterischen Ekzem, und in einem Falle von Prurigo, welche Hautkrankheit bei einer Patientin hauptsächlich in der Zwischenzeit zwischen den Menses gesteigert auftrat und während sowie unmittelbar nach der Menstruation an Intensität wesentlich nachließ. Rossier (Lausanne) reichte das Ovaradēn (s. d.) bei Menstruationsbeschwerden zu 1—2·0 drei Tage vor dem Eintreten der Menses und während der

Dauer derselben. Bei Dysmenorrhöe sowie bei Metrorrhagien hatte auch Stehmann (Amer. gynaec. and obstetr. Journ., 1897, Februar) mit Eierstocksubstanz günstige Erfolge zu verzeichnen. Wilcox (Deutsche Med.-Ztg., 1899, Nr. 68, S. 770) beobachtete bei jugendlichen, vollkommen amenorrhöischen Individuen durch Darreichung von Eierstocksubstanz eine Besserung der melancholischen oder maniakalischen Zustände. Aus Seeligmann's Versuchen (Klinisch-therapeutische Wochenschrift, 1898, Nr. 13, S. 454) ergiebt sich, daß durch Behandlung mit Ovarien auch Gicht, Psoriasis und Gehirnaffectionen, die nach jahrelanger Unterbrechung im Klimakterium wieder auftraten, gebessert werden konnten. Seeligmann hat auch (Allgemeine medicinische Central-Zeitung, 1897, Nr. 59) 3 Fälle von Morbus Basedowii mit Eierstocksubstanz behandelt und bei zwei bedeutende Besserung, beim dritten sogar vollständige Heilung erzielt. Delaunay und René Moreau (Thèse de Paris, 1899) empfahlen die Eierstocksubstanz bei derselben Erkrankung; der Letztere besonders bei solchen Basedowkranken, welche eine Läsion an Ovarien oder Uterus oder Störungen des Genitalapparates aufweisen. Toulouse und Marchand (La presse médicale, 1899, Nr. 15, S. 72), reichten die Ovariensubstanz einigen epileptischen Patientinnen, deren Anfälle mit dem Auftreten der Menses in Zusammenhang zu stehen schienen, und konnten durch diese Medication die epileptischen Krämpfe sowohl wie das dieselben begleitende Schwindelgefühl verhindern.

Nach Etienne's und Demange's Ausführungen (La presse médicale, 1898, Nr. 36) hat das von den Ovarien zum Zwecke der Bildung der gelben Drüsen abgeschiedene, die Gesammternährung fördernde »innere Secret« die Eigenschaften eines löslichen Fermentes, es wirkt oxydirend und ist dem Spermin Poehl's an die Seite zu stellen. Während der Zeit der Entwickelung kann die Erzeugung dieses Eierstockantitoxins eine unzulängliche werden, wodurch eine eigenartige Autointoxication, eine Störung der allgemeinen Ernährung eintritt, die sich durch

Chlorose kundgibt. Es ist anzunehmen, daß vor der Zeit des Reifeeintrittes des Ovariums diese antitoxische Function von einer anderen, später atrophirenden Drüse, vielleicht von der Thymusdrüse, ausgeübt werde. Durch Darreichung von Eierstocksubstanz konnten obige Forscher, ebenso auch Ferré und Bestion de Camboulas, ferner Muret (a. a. O.), Fedeli (Riforma medica, 1896, Nr. 244 und 245), Spillmann und Etienne (La presse méd., 1896, Nr. 67) bei Chlorose sehr günstige Erfolge erzielen.

Loewy und Richter (Berliner klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 50) beobachteten an kastrirten weiblichen Hunden nach der Darreichung von Eierstocksubstanz in Form des Oophorins eine enorme Steigerung des gesunkenen Stoffwechselverbrauches. Nach einer von Loewy ausgeführten Versuchsreihe erfolgt dieser erhöhte Gesammtumsatz nicht auf Kosten des Körpereiweißes, sondern der stickstofffreien Körpersubstanz. In richtiger Würdigung dieser Thatsache hat man versucht, Eierstocksubstanz bei derjenigen Fettsucht, bei welcher die oxydative Energie der Zellen herabgesetzt ist, speciell bei der nach Kastration oder im Klimakterium sich einstellenden, zu verabreichen. In dieser Beziehung hatte schon Burghardt (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1899) bei einem 20jährigen Mädchen mit infantilem Uterus und zurückgebliebenen Ovarien, das einen ziemlich hohen Grad von Fettsucht zeigte, den Erfolg aufzuweisen, daß nach Oophoringebrauch das Körpergewicht in kurzer Zeit um 8 Kgr. zurückging, um allerdings nach Aussetzen des Mittels und nach Ablauf mehrerer Monate wieder auf die frühere Höhe anzusteigen. Nach Senator's Untersuchungen (Berliner klinische Wochenschrift, 1897, Nr. 6 und 7), welche die Wirkungen des Oophorins bei Osteomalacie, Morbus Basedowii, chronischer Nephritis betreffen, findet durch diese Behandlung nicht nur mehr oder weniger eine verstärkte Phosphorsäure- und Kalkausscheidung sowie Diurese statt, sondern es wird auch mehr Stickstoff, von zerfallenem, stickstoffhaltigem Körpermaterial stammend, ausgeschieden. Einen sonstigen Einfluß auf Osteomalacie konnten aber weder

Senator noch Latzko-Schnitzler (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 37, S. 587) beobachten. Videl (La presse méd., 1900, Nr. 75, S. 173) injicirte subcutan 3—5 Cbcm. Ovarialextract und konnte dadurch die quälenden Symptome der weiblichen Neurasthenie bannen. Geißler (Semaine médic., 1900, Nr. 10, S. 86) unterdrückte durch Darreichung von Eierstocksubstanz bei Angina pectoris, deren Entstehen anscheinend mit der Menopause zusammenhing, binnen kurzer Zeit die Paroxysmen.

Lebreton (La semaine médic., 1899, Nr. 30, S. 237) reichte Schwangeren getrocknete Corpora lutea zu 0·05 täglich zweimal, um dadurch Erbrechen, Nausea, Herzklopfen ꝛc. bei denselben zu bekämpfen, da er der Ansicht war, daß diese lästigen Symptome durch eine Autointoxication in Folge der functionellen Insufficienz der gelben Körper bedingt seien. Es zeigte sich insofern ein Erfolg, als das Erbrechen sogleich aufhörte, während die anderen Erscheinungen im Verlaufe von 14 Tagen vollständig zurücktraten. Charrin und Guillemonat (Compt. rend., 1900, Bd. 130, S. 1787) konnten durch Darreichung von Ovarialextract die in Folge der Schwangerschaft verlangsamte und gestörte Ernährung heben, welche tonisirende Wirkung auf die Producte der inneren Secretion der Ovarien zurückzuführen ist.

Friedmann wandte die Eierstocksubstanz zur Zerstörung der weiblichen Protoplasma-Elemente des befruchteten Eies an (Klinisch-therapeutische Wochenschrift, 1898, Nr. 32, S. 1156; ebenda, 1900, Nr. 1), andererseits reichte er zur Zerstörung der männlichen Keime einem weiblichen Meerschweinchen Spermin. Im ersteren Falle wurde eine männliche, im zweiten eine weibliche Frucht erzeugt.

Die Eierstocksubstanz wird als solche, getrocknet, gepulvert oder in Form von Tabletten, in der Tagesdosis von 0·50—1·0 angewendet. (Merck's Ovarial; Burroughs Wellcome & Co.'s Tabloids ovarian substance à 5 grains (= 0·324); Tabulettae ovarior. sicc. Roche ꝛc.).

Die aus den Ovarien dargestellten Präparate sind das Oophorin (s. d.), Opoovariinum (s. d.), Ovadin (s. d.), Ovaraden (s. d.), Ovarial (s. d.), Ovarigen-Tabletten (s. d.), Peptoovarin (s. d.) u. a. m.

Oophorin.

Dieses Trockenpräparat der Eierstocksubstanz wird von der Firma Dr. Freund & Dr. Redlich (Berlin N.) in den Handel gebracht. Es wird aus frischen Rinder- und Schweine-Ovarien von nur gesund befundenen Thieren dargestellt, indem nur die Albuginea und das in den Hilus eintretende Gefäßbündel mit dem umkleidenden losen Zellgewebe entfernt und das ganze übrige Gewebe zur Bereitung der Tabletten verwendet wird. Das Oophorin der Rinderovarien ist in Folge seines größeren Gehaltes an Luteïnfarbstoff, der in den corpora lutea lagert, gelb gefärbt, während das Präparat aus Schweine-Ovarien die graue Farbe von getrocknetem Fleische besitzt. Beide Producte riechen nicht unangenehm, peptonähnlich, da wahrscheinlich während der Trocknung der Substanz die Enzyme einen geringen Theil des Albumins in Pepton umgewandelt haben. Die Oophorintabletten enthalten gar keinen Zusatz. Das Gewicht jeder einzelnen Tablette beträgt 0·50, welches ungefähr 3·0 des frischen Eierstockes entspricht.

Man wendet das Oophorin zu 2—6—10—15 Pastillen täglich bei den Ausfallserscheinungen nach künstlich herbeigeführter Klimax, bei den Beschwerden der natürlichen Klimax, bei Amenorrhöe, bei den Hautaffectionen des natürlichen Klimakteriums an, bei welchen ein Zusammenhang mit den weiblichen Geschlechtsorganen anzunehmen ist.

Opoovariinum.

Dieses Präparat wird von Merck nach einem von Poehl angegebenen Verfahren aus den frischen Ovarien gewonnen. Man wendet dasselbe, von dem 1 Gew.-Theil 5 Gew.-Theilen der frischen Gewebssubstanz gleich-

kömmt, bei den bekannten Indicationen zu 0·20—0·80 pro dosi, 0·60—3·0 pro die an.

Ovadin.

Hoffmann, La Roche & Cie., Basel, bringen unter obiger Bezeichnung ein aus Schweins- und Rindsovarien gewonnenes, unbegrenzt haltbares Trockenpräparat in den Handel, welches, nach der gleichen patentirten Methode, die bei Aiodin (s. S. 367) näher beschrieben, dargestellt, alle wirksamen Bestandtheile der frischen Eierstöcke enthält (Barell). Es ist ein feines, hellrosa gefärbtes, fast geruch- und geschmacklosses Pulver, welches leicht trocken zu erhalten ist und sich in Wasser nicht löst. In concentrirten Mineralsäuren ist es unter Spaltung theilweise löslich, mit verdünnter Essigsäure gekocht, gelatinirt es. In demselben ist Jod in der Menge von 0·0127—0·004826 Procent enthalten. Die Asche des Präparates enthält 1·3—1·4 Procent Phosphorsäure. Die Ausbeute an dem Präparat beträgt bei Rindsovarien nur 3 Procent, bei Schweinsovarien 5 Procent vom frischen Organ. Die Wirkung des Ovadins ist die gleiche wie die frischer Ovarien. Man verordnet des Präparat in Tablettenform täglich 3 Mal 1—2 Stück.

Ovaradēn.

Das Ovaradēn der Firma Knoll & Co., Ludwigshafen am Rh., wird nach dem gleichen Verfahren, wie bei Thyradēn (s. S. 376) beschrieben, dargestellt. Es enthält die wirksamen Bestandtheile der Eierstöcke in unveränderter Form und ist durch einen Milchzuckerzusatz derart eingestellt, daß 1·0 desselben 2·0 der frischen Ovarien entspricht. Ovaradēn ist ein fast geruch- und geschmackloses Pulver und wird in Einzelgaben von 1—2·0, in Tagesgaben von 6·0 gereicht. Von den circa 0·25 schweren Ovaradēn-Tabletten giebt man 4—8—12 Stück.

Ovarial.

Die getrocknete Ovarialsubstanz, Ovaria siccata pulverizata, stellt die Firma E. Merck (Darmstadt) aus dem gesammten

Ovarium der Kühe dar, indem dieses nach Möglichkeit vom Fette befreit und sodann unter Einhaltung aller aseptischer Cautelen bei einer 40° nicht übersteigenden Wärme getrocknet wird. Man erhält gewöhnlich aus fünf Ovarien, die jedes frisch etwa 12·0 wiegen, 7·5 Ovaria siccata. Außer dem gepulverten Präparat werden comprimirte, je 0·25 schwere Ovarial-Tabletten dargestellt, die jede 0·07 Ovaria siccata pulv. enthalten. Dem Wirkungswerthe nach kömmt diese Menge einem halben Gramm frischer Eierstocksubstanz gleich. Die Tagesdosis beträgt 0·5—1·0.

Ovarigen-Tabletten.

(Name geschützt.)

C. H. Rüdel, Hofapotheker (Kiel), stellt aus frischer Eierstocksubstanz diese Tabletten derart dar, daß jede 0·30 Trockensubstanz enthält.

Peptoovarin.

Dieses Präparat hat Maurange dargestellt (Journ. de Pharm. et Chim., 1897, VI), indem er aus frischen Ovarien die wirksamen Substanzen durch Peptonisiren als Peptone gewann, die in trockenem Zustande, sowie als Sirup nach Zugabe gleicher Mengen von Alkohol und Glycerin sich lange Zeit unverändert erhalten. Er ging bei dieser Darstellungsmethode von der Erfahrung aus, daß die Producte der inneren Drüsensecretion bei der Magenverdauung keiner Veränderung unterliegen. Maurange beobachtete an vielen Fällen, daß die Wirkung der so dargestellten Peptone vollkommen derjenigen der frischen Organe gleichkomme, ohne daß hierbei unerwünschte Nebenerscheinungen auftreten.

V. Gehirn.

Im Gehirn (Cerebrum) sind eine Reihe hochcomplicirter Verbindungen nachgewiesen worden, welchen eine specifische Wirksamkeit wohl zuzuschreiben sein dürfte. Als solche Körper sind zu nennen die medicinisch schon in Anwendung gezogenen Lecithine, welche beim Kochen mit Barytwasser in Glycerinphosphorsäure, Cholin und eine Fettsäure zerfallen, das Protagon $C_{160}\,H_{308}\,N_5\,PO_{35}$, das Cephalin $C_{42}\,H_{79}\,PNO_{13}$, welches beim Kochen mit Baryt in Glycerinphosphorsäure und Basen zerlegt wird, ferner die Cerebroside, zu den Glykosiden gehörige Substanzen, welche in der Gehirnsubstanz als solche vorhanden sind und auch beim Erwärmen von Protagon mit in Holzgeist gelöstem Baryt neben Ammoniak &c. entstehen. Zu den Cerebrosiden gehört das Cerebrin (Phrenosin) $C_{70}\,H_{140}\,N_2\,O_{13}$, aus welchem durch Erhitzen mit verdünnter Schwefelsäure, oder mit Barytlösung &c. Sphingosin $C_{17}\,H_{35}\,NO_2$, Psychosin $C_{23}\,H_{45}\,NO_7$, Aesthesin $C_{35}\,H_{69}\,NO_3$, Kerasin (Homocerebrin) $C_{70}\,H_{138}\,N_2\,O_{12}$ und Enkephalin $C_{102}\,H_{206}\,N_4\,O_{16}$(?) neben Galaktose abgespalten werden. Im Gehirn sind ferner 0·04 Procent Inosit enthalten.

Nach der Theorie Brown-Séquard's liefern die Hoden ihr Secret für alle Körpertheile, insbesonders aber für das Nervensystem, es müßten demnach auch in diesem ähnliche oder gleiche wirksame Bestandtheile wie in der Hodenflüssigkeit vorhanden sein. In dieser Erwägung versuchte man Gehirn und Nervensubstanz medicinisch anzuwenden, annehmend, daß diese Gewebe gleiche, wenn auch vielleicht schwächere Eigenschaften wie die Hodenflüssigkeit, entfalten werden. Man hat auch geglaubt, den Einfluß, welchen das Nervensystem auf die Ernährung des Organismus nimmt, auf eine innere Secretion dieser Gewebe zurückführen und diese organtherapeutisch verwerthen zu können.

Babes (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1892, Nr. 30), sowie Paul (Bullet. de l'Acad. des scienc.,

1892, 16. Februar; Bullet. médic., 1893, Nr. 33, Bullet. de Thérap., 1893, Nr. 39) behandelten zuerst Neurastheniker, Epileptiker, Melancholiker, Tabetiker ꝛc. mit Glycerinextracten, welche aus der grauen Rindenmasse des frischen Gehirnes von Kälbern, Hammeln gewonnen und subcutan applicirt wurden. Nach diesen Autoren sollen die nutritiven Functionen alsbald eine Anregung erfahren, die sich durch Zunahme des Appetites und in der Folge des Körpergewichtes kundgiebt. Paul will bei 53 Neurasthenikern nur 7 Mißerfolge, worunter 4 bei Hypchondern, beziehungsweise Melancholikern, gehabt haben. Dauriac (Gaz. des Hôpit., 1891, 2. Juli) und Dufournier (Thèse de Paris, 1893) sahen günstige Beeinflussung von Tabes und Epilepsie. Hammond (New-York medic. Journal, 1893, Jan. und Apr.) will mit seinem concentrirten Extract aus Gehirn- und Nervensubstanz, Cerebrin genannt, bei Neurasthenie, Hysterie, Melancholie, Neuralgie, Epilepsie, bei veralteten apoplektischen Lähmungen ꝛc. gute Erfolge beobachtet haben. Nach der Injection eines Gemisches, welches aus 5—10 Tropfen Cerebrin und ebensoviel Wasser bestand, soll eine Beschleunigung und Kräftigung der Herzaction eintreten, die geistige Thätigkeit soll angeregt werden, die Körperkraft eine Zunahme erfahren. Ryan (British medical Journal, 1894, S. 240), welcher sechs Geisteskranke mit Cerebrin behandelte, konnte über diese Medication nichts Günstiges berichten, ebenso Robertson (l. c., 1896, Nr. 1865), welcher bei Maniakalen durch Cerebrindarreichung stärkere Erregung, doch auch bei einem derselben mehr lichte Momente wahrnehmen konnte. Burghardt dagegen (Berliner klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 33, S. 731 ff.) erzielte bei einigen Hirn- und Rückenmarkskrankheiten durch die Injection von Gehirn- und Nervensubstanz keine Erfolge. Bei Platzfurcht sah Auld (Brit. med. Journ., 1896, Nr. 1865) eine Besserung eintreten. Durch die Untersuchungen Wassermann's und Takaki's (Berliner klinische Wochenschrift, 1898, Nr. 1), wurde eine eigenthümliche Wirksamkeit aufgedeckt, welche Gehirn- und Nervensubstanz besitzen, es ist das Vermögen dieser Gewebe, das

Tetanusgift durch directen Contact unschädlich zu machen. Die Verfasser konnten durch diese Versuche die Ansicht Ehrlich's, daß gewisse Zellen zu bestimmten Toxinen Affinitäten aufweisen müßten, bestätigen. Es neutralisirte nämlich 1 Cbcm. einer Gehirnemulsion, die etwa zum dritten Theile aus der Gehirnsubstanz verschiedener Thiergattungen bestand, die Wirkung einer zehnfach tödtlichen Dosis von Tetanusgift, so zwar, daß Thiere, welchen ein solches Gemenge injicirt wurde, nicht allein gesund blieben, sondern nachträglich überdies eine tödtliche Dosis des Tetanustoxins ohne Schaden vertrugen.

Courmont und Doyon wiesen nach, daß dem Nervensystem des Menschen, des Meerschweinchens, des Kaninchens 2c. die eben besprochene Fähigkeit der Neutralisirung des Tetanustoxins zukomme, daß dieselbe aber dem Gehirn des Frosches abgehe. Und aus Marie's Untersuchungen geht hervor, daß der Effect der Neutralisirung nur durch directen Contact der beiden Substanzen herbeigeführt werden kann, wie ein solcher im Blute der Versuchsthiere stattfindet. Dieser Autor injicirte nämlich das Tetanustoxin nicht in das Unterhautbindegewebe, sondern direct ins Gehirn und sah darauf Tetanus eintreten, wenn auch kurz vorher eine Gehirnemulsion subcutan eingespritzt worden war. In diesen Versuchen war daher die Gehirnsubstanz nicht mehr im Stande, die Veränderungen, welche durch das Tetanusgift an den betroffenen Gehirnzellen gesetzt worden waren, rückgängig zu machen. Gleichwohl muß man annehmen, daß der Gehirnsubstanz doch die Eigenschaft zukomme, das Tetanustoxin aus seiner schon stattgefundenen Verbindung mit lebenden Gehirnzellen heraus und an sich zu reißen, da es Krokiewicz (Semaine médic., 1898, Nr. 45, S. 178, Wiener klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 28) schon dreimal gelang, tetanuskranke Patienten durch wiederholte Injectionen einer Emulsion von 5·0 frischer Gehirnsubstanz in 15 Cbcm. physiologischer Kochsalzlösung zu retten. Beim dritten Patienten wurden die Injectionen erst am neunten Krankheitstage begonnen,

worauf die Krämpfe erheblich nachließen. Am 17. Tage nach Beginn der Erkrankung konnte die Patientin die Anstalt geheilt verlassen. Roger und Josué schreiben dem Neurin die Tetanustoxin-bindende Kraft, welche der Gehirnsubstanz innewohnt, zu. Nach Babes (Klinisch. therap. Wochenschrift, 1900, Nr. 24, 25) sind in der normalen Nervensubstanz (im Hirn des Schafes und besonders im Bulbus cerebri dieses Thieres) Substanzen enthalten, welche einer Infection mit Wuth, epileptogenen Toxinen, Alkaloiden und anderen Giften wirksam entgegenzutreten vermögen.

Widal und Robécourt (Hygienische Rundschau, 1898, S. 511) fanden ferner, daß die Gehirnsubstanz auch Lösungen von Strychnin und Morphin unschädlich machen könne.

Babes und Riegler endlich (Semaine médic., 1898, Nr. 19, S. 147) konnten mit Gehirnsubstanz die Lyssa bei Hunden, welche mit dem zweitägigen Virus de passage von 1 Kgr. schweren Kaninchen durch Trepanation geimpft waren, erfolgreich bekämpfen, wenn das angewandte Virus nicht allzu stark war und eine verhältnißmäßig große Menge Gehirnemulsion eingespritzt wurde.

Die graue Gehirn- und Nervensubstanz wird entweder in entfettetem und getrocknetem Zustande in Gaben von 2—4·0 angewendet, oder subcutan in Form einer Emulsion oder als Glycerinextract, oder als Opocerebrinum Merck's gereicht. Letzteres ist nach der Poehl'schen Vorschrift dargestellt und findet zu 0·20—0·40 pro dosi, 0·40—0·80 pro die Anwendung.

Gehirnextract nach Stuart.

Die 7—12·0 schweren Gehirne von Kaninchen werden unter aseptischen Cautelen zerschnitten und zerrieben und sodann, vereint mit je 1 Cbcm. Glycerin und 0·50procentigem Carbolwasser, 24 Stunden hindurch stehen gelassen. Danach preßt man durch Leinwand gut aus. Man erhält so

eine röthlich-weiße Emulsion vom specifischen Gewicht 1·087, in welcher eine geringe Menge von Proteïden gelöst, sowie Protagon, Lecithin, Cholesterin und Cerebrin suspendirt sind.

VI. Gehirnanhang.

Dieses dem Zwischenhirn angehörende Organ, auch Schleimdrüse, Hypophysis cerebri, Glandula pituitaria, genannt, bildet mit seinem hinteren, kleineren Lappen, dem Infundibulartheil, welcher nervöse Elemente enthält, die Fortsetzung des sogenannten Trichters, des Bodens des dritten Ventrikels. Der vordere größere Lappen stellt eine Drüse ohne Ausführungsgang dar und ist im Embryo aus einer Ausstülpung der Rachenwand (Hypophysentasche), welche sich bald vom Rachen abschnürt, hervorgegangen.

Die Functionen, welche diese Drüse im Organismus zu verrichten hat, sind bis in die jüngste Zeit dunkel geblieben und wurden erst durch neuere physiologische Forschungen zum Theil aufgeklärt. Nach diesen Beobachtungen kömmt auch diesem Organe eine innere Secretion zu, durch welche dem Nervensystem schädliche Toxine neutralisirt werden. Aus dem mehrmaligen Zusammentreffen einer Atrophie der Thyreoidea mit einer Hypertrophie des Gehirnanhanges wurde von Combe gefolgert, daß diese beiden Drüsen sich in ihren Functionen ergänzen oder unterstützen können und daß deshalb ihre antitoxischen Eigenschaften ähnliche sein müssen. Es wurde nachgewiesen, daß die Hypophyse bei Myxödem hypertrophirt. Aus den Arbeiten de Cyon's (Acad. des sciences, 25. April 1898, Archiv für die gesammte Physiologie, Bd. 70, S. 292; Bd. 71, S. 431; Bd. 73, S. 339) geht hervor, daß die Hypophyse theilweise die Schilddrüse in ihren Functionen vertreten kann, indem sie ebenso wie die letztere auf das regulatorische Herz- und

Gefäßnervensystem erregend einwirkt. de Cyon wie auch Schäfer und Oliver fanden, daß durch Hypophysisextracte die Stärke der Herzschläge bedeutend vergrößert, ihre Frequenz jedoch vermindert werde, daß ebenso wie durch das Nebennierenextract der Blutdruck rapid gesteigert und die Harnmenge vermehrt wird. Der diese Wirkung hervorrufende Bestandtheil befindet sich nach der Meinung Howell's (Journ. of exper. medic., 1898, S. 245) lediglich im Infundibulartheile der Drüse, während dem vorderen Lappen fast keine physiologische Wirksamkeit zukömmt. Schäfer und Vincent (Journ. of Physiol., 1899, Bd. 24, S. 19 und Bd. 25, S. 1) haben nachgewiesen, daß im Infundibulartheile eine blutdruckerhöhende wie auch eine blutdruckerniedrigende Substanz enthalten sei. Wie Schnitzler und Ewald (Wiener klinische Wochenschrift 1896, Nr. 29) nachgewiesen haben, ist in der Hypophyse Jod vorhanden und dürfte der jodhaltige Körper jedenfalls die besondere Wirksamkeit entfalten, durch welche Gehirnanhang und Schilddrüse vicariren können. Außer diesen chemischen Functionen, welche allein bei innerlicher Verabreichung dieses Organes oder daraus hergestellter Präparate heilbringend verwerthet werden können, erfüllt diese Drüse nach de Cyon noch die folgende mechanische Aufgabe: sie wird von den geringsten Druckveränderungen in der Schädelhöhle beeinflußt und setzt sofort Schutzapparate in Thätigkeit, welche die störenden Druckveränderungen beseitigen. (In der gleichen Weise mechanisch thätig, jedoch in viel geringerem Ausmaße, erweist sich auch die Schilddrüse.)

Nach Schiff's Untersuchungen (Berliner klinische Wochenschrift, 1897, Nr. 7, S. 15) wird bei einem jungen, gesunden Menschen der Stoffwechsel durch Einführung von Hypophysispräparaten nicht beeinflußt, während bei einem älteren Manne, sowie bei einem an Akromegalie Leidenden dadurch eine hochgradige Steigerung der Ausscheidung von Phosphorsäure durch Fäces und Harn hervorgerufen wurde. Dieselbe war nicht auf vermehrten Eiweißzerfall zurückzuführen, da die Stickstoffausfuhr keine größeren Schwankungen gezeigt hatte.

Man kann vielmehr annehmen, daß die Wirkung der Hypophyse sehr phosphorreiche und stickstoffarme Gewebe, namentlich die Knochen, betroffen habe. Das Ergebniß dieser Untersuchungen spricht für den ursächlichen Zusammenhang der Akromegalie und der Erkrankung des Gehirnanhanges. Da dem Symptomencomplex der ebenerwähnten Krankheit öfter ein myxödematöses Stadium vorausgehen kann, neigte man auch zur Annahme, die Akromegalie sei durch primäre Erkrankung der Schilddrüse hervorgerufen, worauf erst der Gehirnanhang secundär erkranke. In den meisten Fällen von Akromegalie wird die Drüse bei der Section in bestimmter Weise afficirt vorgefunden; sie zeigt sich entweder einfach hyperplastisch oder es finden sich Tumoren vor, während das Drüsengewebe keine ersichtliche Veränderung aufweist. Demgegenüber sind jedoch sowohl Fälle bekannt, in welchen bei Akromegalie die Drüse nicht erkrankt vorgefunden wurde und andererseits auch Fälle von festgestellter Erkrankung des Gehirnanhanges, die nicht mit Akromegalie vergesellschaftet waren. Dieser Unsicherheit über die Aetiologie letztgenannter Krankheit entsprechend waren auch die Heilerfolge der Hypophysissubstanz bei ihrer Anwendung gegen Akromegalie verschieden. So konnte Marinesco (Semaine médic., 1895, S. 484) in drei Fällen von ausgesprochener Akromegalie das Volumen der Extremitäten nicht vermindern, doch wurden durch diese Behandlung wenigstens die bestehenden Kopfschmerzen und die neuralgischen Schmerzen der Glieder gemildert, die Diurese wurde bedeutend gesteigert. Ueber ebensolche anscheinende Besserungen berichteten ferner Mendel, Bruns, Mossé, Fränkel, Eichhorst, Kinnicutt 2c.

Broadbent wie Dodgton sahen bei Akromegalie die geistigen Fähigkeiten der Patienten durch Hypophysisdarreichung sich bedeutend bessern. In bestimmten Fällen dieser Krankheit scheint die combinirte Fütterung von Gehirnanhang- und Schilddrüsensubstanz sich als vortheilhaft zu erweisen. Rolleston theilt einen Fall einer Frau mit, die zwei Jahre an Akromegalie litt; die Besserung durch diese

Behandlung war auch nach dem Aussetzen der Medication eine anhaltende. Die Darreichung dieses Organes per os oder auf subcutanem Wege bei Epilepsie, welche Mairet und Bosc (Arch. de physiol. norm. et patholog., 1896, Juli) versuchten, blieb nicht nur nicht erfolglos, sondern brachte sogar Verschlechterung des Zustandes. Bei manchem der Kranken steigerten sich nämlich die Anfälle und es machte sich ein neuer, von dem früheren wesentlich verschiedener Aufregungszustand bemerkbar. Dagegen erzielte de Cyon mit Hypophysissubstanz bei manchen Kardiopathien günstige Wirkungen.

Man gewinnt dieses Präparat aus der Glandula pituitaria frisch getödteter Rinder durch Trocknung. 6·5 Theile der frischen Substanz liefern etwa einen Theil der getrockneten. Merck's Hypophysistabletten enthalten je 0·10 getrocknete Substanz. Bei Akromegalie giebt man anfänglich 1 Stück täglich dreimal und steigt allmählich auf die dreifache Dosis. Merck's Opohypophysinum wird zu 0·05 pro dosi gereicht. Burroughs Wellcome & Co. London, fertigen Tabloids pituitary gland substance à 2 grains = 0·13 an, von welchen 1—6 Stück, allmählich nach Bedarf ansteigend, drei- bis viermal täglich, am besten nach dem Essen genommen werden.

VII. Hoden.

Brown-Séquardine.

Der Hodensaft, Séquardine, Liquide testiculaire, Suc testiculaire, Succus e testibus paratus, wurde zuerst von Brown-Séquard im Jahre 1889 zu subcutanen Injectionen angewandt, welche die Beschwerden des Alters bekämpfen sollten. Er und d'Arsonval benützten zu ihren Versuchen Anfangs die Hoden (Testis, Orchis, ὄρχις) des Meerschweinchens, des Kaninchens, des Hundes

und des Widders, später jedoch ausschließlich die Hoden kräftiger junger Stiere. Das eingehaltene Verfahren ist das folgende: Die Testikel des eben getödteten Thieres werden möglichst hoch an den Samensträngen unterbunden, sodann losgeschnitten und von ihren Hüllen, sowie vom Fett befreit. Man wäscht sie zuerst mit van Swieten'scher Lösung (nach der alten Vorschrift eine Lösung von 10 Gran Sublimat in 2 Pfund Kornbranntwein), dann mit frisch abgekochtem Wasser, worauf sie mittelst ausgeglühter Scheren auf einer aseptisch gemachten Glasplatte in 4—5 Stücke zertheilt und zusammen mit dem Venenblute während 80 Stunden in 30procentiger Glycerinlösung (auf 1 Kgr. Hodensubstanz 1 Liter Glycerinlösung) macerirt werden. Danach setzt man noch auf jedes Kilogramm der Hodensubstanz 500 Cbcm. einer 5procentigen Seesalzlösung zu, läßt das Gemenge eine Stunde maceriren und filtrirt endlich das Ganze durch Papier. Die erhaltene rosarothe Flüssigkeit wird in einem d'Arsonval'schen Autoclaven unter einem Kohlensäuredruck von 50—60 Atmosphären bei 40° sterilisirt und durch eine d'Arsonval'sche Aluminiumkerze unter Kohlensäuredruck filtrirt. Nach einem einfacheren Verfahren preßt man mittelst Ansaugen durch eine Luftpumpe die Hodenflüssigkeit durch einen Thoncylinder in den luftverdünnten Raum und erhält auf diese Weise in fünf Minuten gegen 50 Cbcm. Filtrat. Dieses wird in sterilisirte Fläschchen gefüllt, die man sofort mit einem Korke verschließt, welcher mit Carbolwatte umwickelt wird und zuletzt einen Abschluß von Pergamentpapier erhält. Die Räume, in welchen dieses Präparat dargestellt wird, müssen durch Abwaschungen mit Sublimatlösung von septischen Keimen vollständig befreit und sämmtliche Apparate und Instrumente vor und nach den Arbeiten sterilisirt werden. Zur Erzielung einer befriedigenden Wirkung der Injectionen ist es ferner unbedingt nothwendig, daß die Injectionsspritzen stets in absolut sterilem Zustande verwendet werden.

Nach der von Brown-Séquard, dem französischen Physiologen, aufgestellten Theorie von der »inneren Se-

cretion« kömmt jeder Drüse des Organismus außer ihrer etwaigen externen Secretion, durch welche giftige Substanzen oder Stoffe der regressiven Metamorphose aus dem Körper eliminirt werden (sécretion excrémentielle) noch eine weitere Function zu, nämlich gewisse specifische Producte zu erzeugen (sécretion recrémentielle), die, durch Resorption ins Blut aufgenommen, für das normale Gedeihen des Organismus unumgänglich nothwendig sind. Beim Ausfallen der Function eines Organes, welches erkrankte oder entfernt wurde, erfährt der Organismus eine mehr oder minder schwere, specifische Alteration. So müssen nach Brown-Séquard die Hoden außer der Erzeugung der Spermatozoen und der Samenflüssigkeit, welche beide dazu bestimmt sind, den Körper zu verlassen, noch gewisse vom Blute resorbirbare Stoffe liefern, welche dem normalen Gedeihen des Organismus, besonders dem ungestörten Functioniren des Nervensystems förderlich sind. Es wäre sonst schwer zu erklären, warum bei frühzeitiger Kastration von Menschen oder Thieren Ernährungsstörungen auftreten, warum ein Zurückbleiben der geistigen Fähigkeiten, Mangel an Energie 2c. zu constatiren ist. Nach Brown-Séquard wirkt die Hodenflüssigkeit stark stimulirend auf das gesammte Nervensystem ein und führt dem Blute organische Stoffe zu, durch welche dasselbe zur Bildung neuer Zellen angeregt wird. Durch die erstere Wirkungsweise stellt sich bei den mit Hodensaft Behandelten eine hochgradige Euphorie, gesteigerte Schaffenslust und Muskelkraft ein. In Folge der letzteren Eigenschaft ist das Präparat geeignet, den Körper widerstandsfähiger in der Bekämpfung der verschiedensten Infectionskrankheiten zu machen. Daß die von Brown-Séquard festgestellte Erhöhung der Muskelkraft, welche lange Zeit von vielen Seiten angezweifelt wurde, thatsächlich nach Injectionen von Hodensaft eintrete, haben Zoth und Pregl (Pflüger's Archiv der gesammten Physiologie, 1896, Bd. 62, S. 335 und 379) durch einwandfreie Versuche, bei welchen sie sich Mosso's Ergographen bedienten, bewiesen. Brown-Séquard und seine Schüler,

sowie viele andere Aerzte wandten den Hodensaft nicht nur bei Senilitas erfolgreich an, sondern erprobten dessen kräftige tonisirende Wirkung auch bei Tabes, Infectionskrankheiten, wie Malaria, Cholera, Tuberculose, Lepra ꝛc., ferner bei Diabetes, Krebs, Morbus Addisonii, Basedowii und anderen Erkrankungen. Keine oder nur vorübergehende Wirkung übte das Mittel bei Hysterie und Neurasthenie, Epilepsie, Chorea, bei Migräne, Geisteskrankheiten, Schüttellähmung.

Man injicirt den Hodensaft täglich mehrere Wochen, auch Monate hindurch am besten in die Seiten des Abdomens, in die Hinterbacken oder in die Gegend zwischen den Schulterblättern, und zwar ist das Präparat stets mit dem gleichen oder dem anderthalbfachen und doppelten Theile sterilisirten Wassers verdünnt einzuspritzen. Die tägliche Dosis soll mindestens 2—3·0 der unverdünnten Hodenflüssigkeit betragen, im Bedarfsfalle, z. B. bei Lähmungen, kann sie unbedenklich auf 4—6·0, sogar auf 8·0 gesteigert werden.

(E. Merck, Darmstadt, bringt die von Ed. Egasse und P. Bouyé, Paris, dargestellte Hodenflüssigkeit in zwei Sorten in den Handel. Das Präparat in weißen Glasfläschchen ist etwas schwächer als das mit Nr. I bezeichnete, welches in gelbe Glasfläschchen gefüllt ist.

Sonstige Bezugsquellen: Radlauer's Kronenapotheke, Berlin, für das Präparat von William Vogt in Genf; Société chimique des usines du Rhône in Lyon; Chaix & Cie., Paris.)

Didymintabletten.

Diese Tabletten (der Name ist von δίδυμοι, Zwillinge abgeleitet, welche Bezeichnung für die Hoden gebraucht wird) werden von Burroughs Wellcome & Co., London, aus Testikelsubstanz im Gewichte von 5 grains = 0·324 dargestellt und finden zu 1—4 Stück 3—4mal täglich nach den Mahlzeiten Anwendung gegen Nerven-, Haut-, Infectionskrankheiten, bei allgemeiner Schwäche, frühzeitiger Altersschwäche ꝛc.

Opoorchidinum.

Dieses Präparat, von Merck nach Poehl'scher Methode aus den Testikeln dargestellt, findet gegen Rückenmarks- und andere Nervenleiden zu 0·50—0·80 pro dosi, 1·50—3·0 pro die Anwendung.

Orchidin.

Dieser eiweißfreie, aus den Testikeln dargestellte Saft wurde von Bouffé durch etwa drei Monate in steigenden Dosen bei Psoriasis intramusculär eingespritzt, wobei mit 10 Cbcm. täglich begonnen und bis zu 20 Cbcm. fortgeschritten wurde. Bei gleichzeitigem Vorhandensein von Psoriasis und Syphilis beginnt Bouffé mit dieser Behandlung der Psoriasis und läßt danach die specifische Behandlung mit intramusculären Queckſilberinjectionen und nachfolgender Darreichung von Kaliumjodid folgen. In neuerer Zeit empfiehlt der Autor (De la diminution de l'activité nerveuse dans le Psoriasis, Paris 1899) das Präparat als nervenkräftigendes Mittel, welches intern oder intramusculär bei allen Krankheiten, bei welchen das Nervensystem afficirt ist, angewandt werden soll. Zu diesen rechnet er außer Psoriasis auch Ekzem, Carcinom und Lepra, deren Toxine auf das Nervensystem einwirken. Das Präparat könne bei Psoriasis Heileffecte hervorrufen, bei Carcinom und Lepra bessere es wesentlich den Allgemeinzustand.

Spermin Poehl, Orchidin.

Die organische Base Spermin, welcher nach Poehl die chemische Formel $C_{10}H_{26}N_4$ oder $C_2H_{14}N_2$ (siehe Salomon, Berliner klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 34, S. 745) zukömmt, wurde von diesem Forscher in den verschiedensten Organen des männlichen und weiblichen Körpers, so in den Hoden und Eierstöcken, in der Vorsteherdrüse, Schilddrüse, Milz, im Pankreas ꝛc. und auch im Blute nachgewiesen.

Schreiner hatte eine Base, welche zuweilen an der Oberfläche von pathologisch-anatomischen Präparaten vorkömmt, die unter Alkohol aufbewahrt worden waren, ebenfalls Spermin genannt und ihr die Formel $C_2 H_5 N$ (= Aethylenimin) gegeben. Mit dieser Schreiner'schen Base ist Sperminum Poehl ebensowenig identisch wie mit dem Piperazin (= Diäthylendiamin $C_4 H_{10} N_2$), welches gleichfalls einige Zeit hindurch Spermin genannt wurde.

Die Darstellung des Spermins erfolgt nach Poehl in der Weise, daß vorerst die Testikel (und auch Prostatadrüsen) junger, gesunder, frisch geschlachteter Ochsen zerstückelt und mit Wasser zu einer feinen Emulsion verrieben werden, welche man mit durch Salzsäure angesäuertem Wasser im Percolator erschöpft. Aus diesem Auszuge werden sämmtliche Eiweißstoffe nach der combinirten Methode von Schmidt und Gautier entfernt, worauf man die Gesammtheit der Leukomaïne (= Spermin) durch phosphorwolframsaures Natrium ausfällt. Man zerlegt den Niederschlag durch Baryt und nimmt die in Freiheit gesetzten Leukomaïne in absoluten Alkohol auf. Diese Lösung wird durch Thierkohle entfärbt, dann filtrirt und mit Phosphorsäure versetzt. Die ausgeschiedenen phosphorsauren Salze werden durch Umkrystallisiren gereinigt und endlich mittelst Baryts zerlegt. So dargestellt bildet das Spermin eine farb- und geruchlose, sirupdicke Flüssigkeit von stark alkalischer Reaction, welche sich im Exsiccator noch etwas verdickt. Spermin ist wenig beständig, es wird in wässeriger Lösung durch Phosphormolybdänsäure und Phosphorwolframsäure gefällt. Das salzsaure Salz bildet luftbeständige, in Wasser leicht lösliche Krystalle. Das phosphorsaure Salz, welches nach Poehl's Dafürhalten im menschlichen Organismus amorph und krystallisirt angetroffen werden kann, schmilzt bei 130 bis 135°. Zur medicinischen Anwendung gelangen: a) Sperminum Poehl pro injectione subcutanea, eine sterilisirte, 2procentige Lösung der Base in physiologischer Kochsalzlösung; b) Essentia Spermini Poehl, eine 4procentige, aromatisirte alkalische Lösung des Spermin-Natrium-

chloriddoppelsalzes, welche zu innerlichem Gebrauche bestimmt ist.

Nach den Untersuchungen Poehl's ist das Spermin ein Leukomaïn, d. h. ein Product der regressiven Metamorphose der Eiweißkörper, eine Ansicht, welche Gautier schon in seinem »Cours de Chimie« ausgesprochen hat. Es wird aus dem Nucleoalbumin, vornehmlich der Leukocyten abgespalten. Da der Leukocytenzerfall im Organismus fortwährend vor sich geht, wird unter normalen Verhältnissen in demselben stets actives Spermin gebildet. Das Spermin ist entgegen der über derartige Producte verbreiteten Meinung, nach Poehl keineswegs ein dem Organismus schädlicher oder demselben gegenüber indifferenter Körper, es ist, gleich einer Reihe solcher Substanzen, vielmehr berufen, wesentliche Functionen im Sinne der Erhaltung der Lebensthätigkeit des Organismus auszuüben. Es können daher nicht mit Unrecht die Drüsen, welche solche biologisch-chemisch wirksame Stoffe produciren, wie die Testikel, die Schild-, Bauchspeicheldrüse 2c. mit der Hausapotheke des Organismus verglichen werden. Poehl spricht dem Spermin die Hauptwirksamkeit der Brown-Séquard'schen Testikel-Emulsion zu, in welcher außer Eiweißstoffen, Nuclein, Lecithin, Fetten, Cholesterin 2c. noch Hypoxanthin, Guanin, Adenin, Kreatin und Kreatinin enthalten sind. Er stellte fest, daß diese Base einen ausgesprochenen Einfluß auf Oxydationsvorgänge nimmt und durch katalytische Wirkung die durch verschiedene Momente herabgesetzte Oxydationsfähigkeit des Blutes wieder herstellt, oder mit anderen Worten, die sogenannte »intraorgane Oxydation«, d. i. alle Oxydationsprocesse, welche im Innern des Organismus, und zwar nicht auf Kosten des Luftsauerstoffes vor sich gehen, fördert. Er stützt diese Annahmen durch die folgenden, von ihm gefundenen Thatsachen: 1. Metallisches Magnesium wird in Gegenwart von nur wenig Spermin in einer wässerigen Lösung von Chloriden der Edel- und anderer Metalle stets in Magnesiumoxyd umgewandelt, welche Reaction unter dem Auftreten von Spermageruch vor sich geht. 2. Blut, dessen Oxydations-

fähigkeit unter der Einwirkung chemischer Agentien, wie Chloroform, Stickoxydul, freie Säuren, pathologische Urinbestandtheile 2c. künstlich herabgesetzt wurde, erhält diese Eigenschaft unter dem Einflusse von Spermin wieder. 3. Nach Experimenten des Prof. Fürst Tarchanoff werden die Processe der intraorganen Oxydation unter Einwirkung von Spermin erhöht. Dieser Autor zeigte nämlich, daß bei Thieren mit durchschnittenem Rückenmark oder solchen, die durch Chloroform oder Alkohol vergiftet waren, deren intraorgane Oxydationsprocesse (nach Quinquaud) vermindert sind, das Spermin in obigem Sinne tonisch wirke. 4. Die vor und nach Spermininjectionen ausgeführten Harnanalysen zeigen die Hebung der intraorganen Oxydationsprocesse dadurch an, daß die Menge des Harnstoffes, des Endproductes der Oxydation der Eiweißstoffe, im Verhältniß zum Gesammtstickstoff des Harnes eine größere geworden ist. 5. Spermin beeinflußt die Oxydationsprocesse des Cholerabacillus, es treten nämlich die Reductionserscheinungen, welche die Entwickelung der Choleracultur begleiten, bei Einwirkung von Spermin nicht auf, was sich in dem Spermin enthaltenden Medium durch Ausbleiben der Cholerarothreaction kundgiebt.

Nach der Theorie Poehl's kömmt dem Spermin, das im alkalisch reagirenden Blute gelöst kreist, die Aufgabe zu, die Intraorganoxydation zu vermitteln, durch welche die Producte der rückschreitenden Metamorphose in solche Substanzen verwandelt werden, welche die Niere ausscheiden kann. Die Intensität dieser Oxydation muß stets die normale Höhe beibehalten, damit nicht niedrige Oxydationsstufen derartiger Substanzen Gelegenheit haben, sich im Körper anzuhäufen. Unter pathologischen Verhältnissen findet eine solche Anhäufung im Organismus statt, und es werden verschiedenartige Autointoxicationen (Arthritis urica, Urämie, Ermüdung, Diabetes 2c.) dadurch hervorgerufen. Bei allen diesen Krankheiten erscheint die Alkalescenz des Blutes vermindert, wodurch Bedingungen eintreten, welche die Activität des Sperming stören. Die Phosphorsäure der phosphorsauren Salze, welche beim Zerfalle von Lecithin und Nuclein

sich abspaltet, tritt nämlich mit dem gelösten physiologischen Spermin zu Sperminphosphat zusammen, welches unlöslich und daher nach dem alten Grundsatze »corpora non agunt nisi fluida« unwirksam ist. Durch Einführung von activem Spermin in einen Organismus, dessen Oxydationsenergie und Blutalkalescenz herabgemindert sind, ist man in der Lage, die normalen Oxydationsvorgänge wieder herzustellen und gleichzeitig das Blut auf die normale alkalische Beschaffenheit zu bringen.

Auf der Senator'schen Klinik von Richter und Loewy ausgeführte Versuche haben ergeben, daß nach Einverleibung von Spermin Poehl zumeist eine Verminderung der Leukocyten (Leukolyse) eintritt, welche von einer Hyperleukocytose gefolgt ist. Gleichzeitig stellt sich eine beträchtliche Zunahme der Blutalkalescenz ein, deren Beginn schon ins Stadium der Leukolyse fällt.

Auf die besprochene specifische Wirkungsweise gründet sich die medicinische Verwendung des Sperming, nicht als eines Specificums gegen irgend welche bestimmte Krankheiten, sondern als eines wichtigen physiologischen Tonicums von großer chemischer Energie, welches, nach der zustimmenden Ansicht hervorragender Kliniker wie Senator, Benedict, Eulenburg, Ewald, Mendel, Fürbringer, die Anhäufung von Zerfallsproducten in den Geweben, welche Autointoxicationen hervorrufen würden, dadurch verhindert, daß es die intraorgane Oxydation, beziehungsweise den Stoffwechsel regelt und schließlich die »vis medicatrix naturae« zu ungestörter Geltung bringt.

Poehl konnte auf Grund zweier übereinstimmender Merkmale die Identität des Sperminphosphates mit den Charcot-Leyden'schen Krystallen, die bei verschiedenen Krankheiten auftreten, bei welchen die Intraorganoxydation herabgesetzt ist (Asthma, Bronchitis, Emphysem 2c.), nachweisen. Er erhielt nämlich bei vorsichtiger Neutralisation einer alkalischen Sperminlösung mittelst Phosphorsäure (bei Gegenwart von Alkohol) amorphes Sperminphosphat ausgeschieden, das allmählich, manchmal im Verlauf weniger

Minuten, manchmal in der Zeit von mehreren Stunden, in Krystallform übergeht. Diese Umwandlung wurde in einer Reihe mikrophotographischer Aufnahmen festgehalten und nimmt man auf denselben spitzwinkelige, geradflächige, ferner gewölbtflächige und geschweifte Krystallformen wahr, welche alle mit dem einen Unterschiede an den Asthmakrystallen beobachtet werden können, daß bei diesen die spitzwinkeligen Formen, bei den Sperminphosphatkrystallen die gewölbtflächigen Formen häufiger anzutreffen sind. Beiden Krystallformen kömmt derselbe Schmelzpunkt, 130—135°, zu. Da das Auftreten der Charcot-Leyden'schen Krystalle bei den obenerwähnten Krankheiten verhältnißmäßig selten beobachtet wird, macht Poehl die Annahme, daß das Spermin in der Mehrzahl der Fälle nicht in krystallinischer, sondern in amorpher, gleichfalls inactiver Form ausgeschieden wird. Aus diesem Grunde konnten Wegener und v. Jaksch im frischen Blute von Leukämikern die Krystalle nicht nachweisen, fanden sie aber stets in demselben nach Verlauf einiger Zeit, nachdem das amorphe Sperminphosphat außerhalb des Organismus in Krystallform übergegangen war.

Spermin-Poehl hat sich nach den Berichten von Pantschenko, Eulenburg, Gautier, Salomon und vieler anderer Autoren bei Neurasthenie, bei Tabes dorsalis, Diabetes, Syphilis, Typhus, Lungenphthise, Marasmus und Kachexien ꝛc. als Tonicum und Roborans gut bewährt. Filipps (XVII. Congreß für innere Medicin, April 1899) fand, daß Spermin-Poehl die sogenannte cumulative Wirkung der Digitalispräparate wirksam verhindere.

Als normaler Bestandtheil des Organismus verursachte das Spermin niemals eine schädliche Wirkung. Die subcutane Injection ruft desgleichen keine locale Reaction hervor, wenn die aseptischen Cautelen, Reinigung der Spritze mit Sublimatlösung 1 : 1000 und hierauf mit sterilisirtem oder kochendem Wasser, gehörig beobachtet wurden.

Die innerliche Anwendung der Essentia Spermini Poehl erfolgt zu 10—30 Tropfen in warmem, alkalischem Mineralwasser (Karlsbad, Ems, Bilin, Vichy ꝛc.), Morgens

bei nüchternem Magen und im Verlaufe des Tages. Diese Anwendungsform ist zur Erzielung einer langsameren Wirkung angezeigt, wenn man z. B. bei Nierenleiden den allzu raschen Zudrang der durch die Nieren auszuscheidenden Leukomaïne vermeiden, oder bei Diabetes die Haut vor traumatischen Reizen bewahren will. Das Spermin-Natriumchloriddoppelsalz wird durch das peptische Ferment nicht zerstört und besitzt als Krystalloid eine große Diffusionsfähigkeit, wodurch dessen therapeutische Wirksamkeit nur günstig beeinflußt wird.

Das Sperminum Poehl pro injectione kömmt in Glasampullen in den Handel, deren jede die für eine Pravaz-Spritze genügende Menge enthält. Der Ampulleninhalt wird zur Vornahme der Injection im Bassin durch eine derjenigen ähnliche Bewegung gesammelt, durch welche man beim Maximalthermometer die Quecksilbersäule heruntertreibt. Sodann wird der Hals der Ampulle an dem Feilstriche abgebrochen und die, wie oben beschrieben, aseptisch gemachte Injectionsspritze durch Ansetzen der Canüle mit Sperminlösung gefüllt. Oder es kann auch der Inhalt der Ampulle in ein Uhrglas entleert und hierauf die Flüssigkeit in die Spritze aufgenommen werden. Applicationsstellen sind gewöhnlich die Extremitäten oder die Gegend des Schulterblattes. Die Injectionen werden anfangs täglich 1—2 Mal, später nach Nothwendigkeit in kleineren oder größeren Zwischenräumen ausgeführt.

Testes siccati pulverizati.

Die getrocknete, gepulverte Hoden- oder Testikelsubstanz wird aus frischen Stierhoden durch Entfettung und Trocknung bereitet. 1 Theil des Präparates (von Merck, Darmstadt) entspricht 6 Theilen des frischen Organes.

Durch Verabreichung dieses Mittels zu 1—2·0 täglich (durch 12 Tage hindurch), ist es nach Schmidt (Allgemeine medicinische Central-Zeitung, 1896, Nr. 67) ge-

lungen, eine totale Erblindung des linken Auges, die fast 9 Jahre ohne Veränderung angedauert hatte und welche zu einer bereits seit Jahren bestehenden typischen Hysterie hinzugetreten war, plötzlich zum Verschwinden zu bringen. Friedländer (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1898, Nr. 51, Ver.-Beilage Nr. 38, S. 288) wandte Testikelsubstanz bei Prostatahypertrophie an, von der Erwägung ausgehend, daß, im Falle die Testikel ihren Dienst, das Sperma zu liefern, versagen, hierfür die Prostata einzutreten habe, welche durch Vollbringung dieser erhöhten Arbeitsleistung hypertrophire. In 3 Fällen gelang es durch Verabreichung von Testikelsubstanz (0·60 pro die in Form von Tabletten) das weitere Anwachsen der Prostata hintanzuhalten. Von Burghart (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1899, Nr. 37 und 38) wurde Hodensubstanz gegen Diabetes bei fettleibigen Personen empfohlen.

VIII. Hornsubstanz.

Von Lalande (Nouv. remèd., 1898, Nr. 8, S. 169) wurde die Hornsubstanz, Materia keratogena, zur Behandlung der Syphilis angewendet. Er macerirte durch 30 Tage 60 Theile der jungen Hornansätze der Kälber in 1000·0 1procentiger Natriumchloridlösung bei 25—30° und ließ die Lösung zum Absetzen vier Monate hindurch im dunklen Raum stets bei der gleichen Temperatur stehen. Es wurde hierauf die klare gelbe Flüssigkeit abgezogen und eine halbe Stunde lang auf 90° erwärmt. Sie enthält im Liter folgende Bestandtheile gelöst: Leim 5·3, Calciumphosphat 0·30, Calciumsulfat 0·03, Natriumchlorid 8·37 und Spuren von Kaliumsulfat.

Es sollen schon nach zwei bis drei Einspritzungen (1—3 Cbcm. subcutan in die Lendengegend), welche alle 1—2—8 Tage wiederholt werden, günstige Resultate zu

beobachten sein, die Geschwüre und sonstigen Erscheinungen sollen nach 10—30 Einspritzungen vollkommen verschwinden. Lalande behandelte in dieser Weise viele Fälle primärer, secundärer und tertiärer Natur, von welchen ein Drittel vorher schon eine Quecksilbercur durchgemacht hatten, während zwei Drittel noch unbehandelt waren.

IX. Knochenmark.

Dem Knochenmark (Medulla ossium) wird, wie der Milz, eine wichtige Rolle bei der Bildung der rothen Blutkörperchen zugeschrieben. Für einige Vogelarten haben Bizzozero und Torre (Moleschott's Untersuchungen, Bd. XII, 1878, S. 626 ff.) nachgewiesen, daß bei diesen das Knochenmark die einzige Bildungsstätte der rothen Blutkörperchen sei. Man hat ferner auch angenommen, daß diesem Gewebe, welches in seiner Structur gewisse Aehnlichkeiten mit der Milz aufweist, eine innere Secretion, wie eine solche für die drüsigen Organe vindicirt wird, zukomme. Aus diesen Gründen hat man versucht, das Knochenmark bei Krankheiten, welche auf Störungen der Blutbildung zurückzuführen sind, wie bei Anämie, Leukämie, Pseudoleukämie, perniciöser Anämie 2c., medicinisch anzuwenden. Entgegen der Ansicht, daß im Knochenmark eine leicht resorbirbare Eiseneiweißverbindung als actives Princip in geringer Menge vorhanden sei, hält Fowler (Referat: Wiener medicinische Presse, 1899, Nr. 52, S. 2189) den wirksamen Bestandtheil, welcher in das wässerige und nicht in das weingeistige Extract überging, für einen eisenfreien Körper, der möglicherweise eine Deuteroproteose darstellt. Dieser Forscher fand, daß subcutane Injectionen von rothem Knochenmark beim gesunden Thiere keine Wirkung auf die rothen Blutkörperchen und den Hämoglobingehalt ausüben. Ist jedoch der Gehalt an den beiden letzteren subnormal, so wird

durch Markinjection eine rasch eintretende, deutlich merkbare Vermehrung beider Bestandtheile bewirkt, die jedoch nicht anhaltend ist. Die Form der Zellen erfährt keine entsprechende Verbesserung.

Die mit Knochenmark und den daraus hergestellten Präparaten erzielten Besserungs- oder Heilerfolge sind im Allgemeinen keine sehr ermuthigenden gewesen. So konnte Goldscheider (Deutsche mediciniſche Wochenschrift, 1894, Nr. 17) durch Einspritzen von Knochenmarkextract weder eine Besserung des Allgemeinbefindens, noch eine solche des Blutbefundes erreichen. Hunt (The Lancet, 1896, Nr. 3779) wandte das Mittel bei perniciöser Anämie erfolglos an und ist der Ansicht, daß man es in dieser Krankheit erst anwenden solle, wenn das Arsen in Stich gelassen habe. Charrin und Chassevant (La presse médic., 1897, Nr. 62, S. XLV) fanden, daß bei Anämischen die Neubildung der Blutkörperchen bei Verabreichung von Knochenmark in ganz der gleichen Weise sich langsam hebe wie bei der Eisenmedication und bei der natürlich erfolgenden Genesung, wonach man schließen muß, daß dem Knochenmark keine ausnehmend energische, besondere Wirksamkeit innewohne. Bessere Erfolge erzielten einige englische Autoren, die das Präparat in hohen Dosen reichten. Fraser (British medic. Journ., 1894, I; 1172) beobachtete z. B. bei einem Kranken, der seit mehreren Jahren an schwerer Anämie laborirte, gegen welche Arsen- und Eisenpräparate erfolglos gebraucht worden waren, auf die Darreichung von täglich 100·0 rohem Knochenmark vom Rind oder Kalb eine beträchtliche Zunahme der Zahl der rothen Blutkörperchen und des Hämoglobingehaltes. Die nach drei Wochen eingetretene Besserung ging nach weiteren wenigen Wochen in dauernde Heilung über. Mit dem Glycerinextract aus Knochenmark sah Bozzolo bei Leukämie und Pseudoleukämie positive Resultate, Dixon Mann in zwei Fällen von Chloroanämie und in einem von Hämophilie mit wiederholten Blutverlusten nach wenigen Wochen Besserung des Allgemeinbefindens und Zunahme der Zahl

der rothen Blutkörperchen. Combe (Therapeutische Wochenschrift, 1895, S. 435; Semaine médic., 1895, S. 205) erreichte außer bei Chloroanämie auch bei Rachitis und in zwei Fällen von infantiler Pseudoleukämie Besserung und Heilung. Knochenmark wurde auch bei Purpura haemorrhagica, bei Cachexia palustris auch in Verbindung mit Milzsubstanz gereicht. Nach Mann (Americ. Med.-Surg. Bull., 1897, Nr. 7, S. 338) bessert die Behandlung mit Knochenmarksubstanz bei Geisteskranken in wenigstens einem Drittel der Fälle die psychischen Störungen.

Man reicht das Knochenmark entweder roh, auf Brot oder Butterbrot gestrichen, oder in Form des Glycerinextractes, oder gepulvert in Form von Tabletten (Merck à 0·20, Burroughs Wellcome & Co. à $1^1/_2$ Grains = 0·097 ꝛc.), als Medulladēn (s. d.), Opomedullinum (s. d.). Kinder erhalten täglich einen Kaffeelöffel des rohen Markes, Erwachsene 30—100·0.

Knochenmarkextract.

Dieses Präparat wird nach Stuart dargestellt, indem man den Kopf- und Beinknochen des Kalbes das Mark entnimmt und dieses einige Tage hindurch im zehnfachen Volumen Glycerin macerirt, worauf durch Glaswolle filtrirt wird.

Medulladēn.

Das Medulladēn der Firma Knoll & Co., Ludwigshafen a. Rh., wird aus den Unterbeinknochen junger Kälber mit noch fest anhaftendem rothem Mark in ähnlicher Weise wie Thyradēn aus der Schilddrüse dargestellt, und bildet ein rostbraunes Pulver, welches Kindern zu 1—2·0 pro dosi, 3—4·0 pro die, Erwachsenen zu 2—3·0 pro dosi, 6—9·0 pro die gereicht wird.

Opomedullinum.

Die Firma E. Merck, Darmstadt, gewinnt nach Poehl's Angabe aus rothem Knochenmark dieses Präparat, welches die wirksamen Leukomaïne der Organsubstanz in Doppelverbindung mit Natriumchlorid enthält, in welcher Form sie in Wasser leicht löslich und leicht diffundibel sind. Das Fett und die unwirksamen fällbaren Eiweißkörper der rohen Marksubstanz sind in diesem Präparate nicht mehr vorhanden. Es ist mit Kochsalz und Milchzucker derart eingestellt, daß 1 Gewichtstheil desselben 5 Gewichtstheilen der frischen Gewebssubstanz constant entspricht. Man wendet das Opomedullin, welches durch die Art seiner Darstellung, besonders durch Entfernung der Fette und fällbaren Eiweißkörper, der Zersetzlichkeit nicht unterworfen ist, gegen Anämie, Leukämie, Pseudoleukämie, perniciöse Anämie, Chlorose ꝛc. in Gaben von 0·20—1·0 pro dosi, 6·0 pro die an.

Opoossiinum.

Dieses Präparat derselben Firma wird in ähnlicher Weise aus dem gelben Knochenmark gewonnen und gegen Rachitis, Osteomalacie in eben solchen Gaben wie oben zur Anwendung gebracht.

Ossagen.

Im Fett des rothen Knochenmarkes soll als normaler Bestandtheil ein Gemisch fettsaurer Kalksalze in fein vertheilter Form enthalten sein, welchem, da es als ein intermediäres Product der Knochenbildung angesehen wird, der obige Name beigelegt wurde. Das Gemisch soll aus etwa 10 Procent ölsaurem Kalk, 30 Procent stearinsaurem Kalk und 60 Procent palmitinsaurem Kalk bestehen, es schmilzt bei 38°, der inneren Körperwärme. Von der Firma Knoll & Co., Ludwigshafen a. Rh., wird an Stelle

der aus dem Knochenmark gewonnenen Kalksalze, welche zu kostspielig sind, ein künstliches Präparat in den Handel gebracht, welches die Kalksalze in obigem Verhältnisse enthält. Es bildet ein weißes Pulver, welches man Kindern bei Rachitis, in Mus oder Schleim eingerührt, zu 2—4·0 pro dosi, 6·0 pro die reicht.

Ossalin.

Dieses Präparat, auch Adeps ossium genannt, ist ein von Apotheker Strohschein, Berlin, aus frischem Rinderknochenmark dargestelltes Fett, welches in Folge seiner Eigenschaft, bis 200 Procent Wasser in sich aufzunehmen, sich als geeignetes Salbenconstituens erweisen soll. Ossalin hat eine grauweiße Farbe, etwas talgartigen Geruch, es ist vollkommen neutral und übt daher keinerlei Reizwirkung auf die Haut aus.

Ossalinsaures Natrium.

Dieses, als Ersatzmittel des Leberthrans empfohlene Präparat soll die Natriumverbindung der Rindermarkfettsäure sein.

Ossin.

Das Ossin, Extractum ossium liquidum, von Apotheker Strohschein, Berlin, in den Handel gebracht, ist eine aus dem rothen Knochenmark gewonnene, dunkelbraune Flüssigkeit, die Eisen, Phosphorsäure, Kalk, Magnesia, Kali ꝛc. enthält und gegen Diabetes in Anwendung gezogen werden soll.

Peptomedullin.

Dieses Präparat wurde von Maurange (Wiener medicinische Presse, 1897, Nr. 49) durch Peptonisirung

des Knochenmarkes erhalten. Es ist sowohl trocken wie in sirupartigem Zustande (nach Zugabe gleicher Mengen von Alkohol und Glycerin) unbeschränkt haltbar.

X. Leber.

Die Leber (Hepar, Jecur) ist eine Drüse mit Ausführungsgang, durch welchen ihr externes Secret, die Galle (Bilis, Fel) abgeleitet wird, sie ist ferner das Organ, bei welchem zuerst eine innere Secretion, nämlich die Bildung des Glykogens aus den Nahrungsstoffen durch Claude Bernard (Jahresbericht der Chemie, Gießen, 1857, S. 552) nachgewiesen wurde.

Die Galle entsteht in den Leberzellen, welche das aus dem Magen, dem Darmcanal und der Milz stammende, durch die Pfortader zuströmende, venöse Blut chemisch umwandeln, indem durch Oxydations- und wohl auch durch Reductionsvorgänge, durch welche die Temperatur der Leber bis auf 40° und darüber erhöht wird (Heidenhain), die rothen Blutkörperchen und sonstige Bestandtheile des Blutes zu den Farbstoffen der Galle, zu Gallensäuren, Schleim ꝛc. umgebildet, sowie indem Salze aus dem Blute in die Gallenflüssigkeit aufgenommen werden.

Pugliesi (Archiv für Anatomie und Physiologie, 1899, Heft 1 und 2) studirte den Einfluß, welchen die Milz auf die Gallenabsonderung der Leber nimmt. Er fand, daß nach Exstirpation der Milz weder das specifische Gewicht, noch der Procentgehalt an festem Rückstand und an in Weingeist löslichen Stoffen der Galle, sowie ihre Menge eine Veränderung erfahre, daß durch diesen Eingriff jedoch die Gallenpigmente vermindert werden. Die Milz hat nach diesem Autor die Function, die Stoffe, welche die Leberzellen für die Erzeugung der Gallenfarbstoffe brauchen, abzulagern und sodann durch die Pfortader in die Leber zu

schaffen. Nach Entfernung der Milz wird dieses Material in anderen Organen, so namentlich im Knochenmark deponirt und geht es allmählich durch den großen Kreislauf in die Leber über. Die Leberzellen erhalten dann eine kleinere Menge Blutfarbstoff und sondern auch kleinere Mengen Gallenpigmente ab.

Von wichtigen Bestandtheilen wurden in der Galle bisher die Gallensäuren (Glykocholsäure, Taurocholsäure, Hyocholsäure, Chenocholsäure 2c.), welche an Natrium gebunden vorkommen, die Gallenfarbstoffe (Biliverdin, Bilirubin, Hydrobilirubin, Bilifuscin, Gallenblau 2c.), ferner Fette, Schleimsubstanz, welche nach Hammarsten wahres Mucin darstellt, Cholesterine, Lecithine, Glycerinphosphorsäure, anorganische Salze, darunter besonders Eisenverbindungen, nachgewiesen. Die Galle, welche theils direct in den Zwölffingerdarm abfließt, theils in die Gallenblase gelangt, aus welcher sie gleichfalls später in den Darm übergeht, hat die physiologische Function, einerseits die Fette der Nahrung mechanisch für die Poren der Darmzellen passirbar zu machen, indem sie mit ersteren feine Emulsionen bildet und andererseits etwa vorhandene freie Fettsäuren zu verseifen. Die Galle verhindert ferner die faulige Zersetzung des Darminhaltes, sie entfaltet endlich kräftige Wirkung dem Schlangengift (siehe S. 136 ff.) und dem Wuthgift (siehe S. 112 ff.) gegenüber.

Das Glykogen, ein Kohlehydrat der Formel $C_6H_{10}O_5$, welches derselben Reihe, wie Cellulose, Amylum, Dextrin 2c. angehört, wird sowohl aus den Kohlehydraten der Nahrung, wie aus den im Organismus entstehenden Kohlehydraten, wie endlich aus Eiweißstoffen gebildet. v. Mering (Jahresbericht der Thierchemie, 1876, S. 204) fand z. B., daß beim Eingeben von Rohrzucker, Glykose, Leucin, Glycerin und von Albuminaten in der Hundeleber Glykogen gebildet werde, während dies beim Eingeben von Mannit, Inosit und Fetten nicht geschieht. Cohn (Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. XXVIII, S. 211) beobachtete, daß der Glykogen-

gehalt der Kaninchenleber durch Leucindarreichung steige. C. Voit (Zeitschrift für Biologie, 1892, Bd. XXVII, S. 245) zeigte, daß eine Anhäufung von Glykogen in der Leber nur dann eintritt, wenn derselben im Blutstrom Traubenzucker oder Lävulose zugefügt wird. Maltose und Rohrzucker sind Glykogenbildner, wenn sie vom Darmcanal aufgenommen werden, jedoch nicht nach subcutaner Einverleibung. Im ersteren Falle werden sie zuerst invertirt und sind dann resorptionsfähig, im letzteren Falle werden sie nicht invertirt und sind daher nicht resorbirbar. Die Aufnahme von Galaktose und Milchzucker führt nicht zu einer directen Anhäufung von Glykogen in der Leber. Der letzteren Behauptung entgegen zeigten Kausch und Socin (Archiv für experimentelle Pathologie, 1893, Bd. XXXI, S. 398), daß Galaktose und Milchzucker wenigstens beim Hunde directe Glykogenbildner seien. Aus dieser Thatsache ließe sich dann die Beobachtung F. Voit's (Zeitschrift für Biologie, 1893, Bd. XXIX, N. F. XI, S. 447) erklären, daß bei Diabetikern nach Aufnahme von Galaktose oder von Milchzucker eine vermehrte Ausfuhr von Traubenzucker durch den Harn stattfindet. Das aus beiden Körpern im Organismus gebildete Glykogen wurde durch den Saccharificirungsproceß in Traubenzucker übergeführt und dieser käme theilweise, da er im diabetischen Organismus nicht vollständig verbrannt wurde, im Harn zum Vorschein. Nach Cremer (Zeitschrift für Biologie, 1893, Bd. XXIX, N. F., S. 484) ist auch Isomaltose ein directer Glykogenbildner; d-Mannose bewirkt eine geringere Bildung von Glykogen als Traubenzucker und Lävulose. Pentosen, wie Xylose, Arabinose, Rhamnose werden in der Leber gleichfalls in Glykogen umgewandelt. Bei der Bildung des Glykogens aus Kohlehydraten und aus Eiweiß handelt es sich stets um einen synthetischen Proceß, welcher sich im Protoplasma der Leberzellen abspielt. Daß bei der Synthese des Glykogens aus den Kohlehydraten der Nahrung oder aus den im Organismus entstehenden Kohlehydraten die stickstoffhaltigen Bestandtheile der Zellen mitbetheiligt seien, hatte Röhmann daraus geschlossen, daß

bei Fütterung mit Kohlehydraten und bei gleichzeitiger Darreichung von Aminosäuren und Ammoniumsalzen ein stärkerer Glykogenansatz in der Leber erfolgte, als ohne die letzteren. Dieselben Beobachtungen machte Nebelthau (Zeitschrift für Biologie, Bd. 28 (X), S. 177) bei Versuchen an Hühnern. Aus verschiedenen Thatsachen schließt man, daß Glykogen auch aus Eiweißstoffen entstehen könne. Die folgenden Versuche Zuntz's (Archiv für Physiologie, 1893, S. 378) stützen diese Ansicht. Es wurden hungernde Kaninchen dadurch, daß man sie mehrere Tage im Strychnintetanus hielt, fast völlig glykogenfrei gemacht. Wenn sie dann durch schlafmachende Dosen von Chloral und Urethan in völlige Muskelruhe versetzt wurden, enthielten Leber und Muskeln nach einiger Zeit nicht unerhebliche Mengen von Glykogen, selbst wenn nach Darreichung von Chloral ein Theil der im hungernden Organismus gebildeten Kohlehydrate mit der Urochloralsäure durch den Harn ausgeschieden worden war. Die Untersuchungen Fränkel's (Pflüger's Archiv, 1892, 52, S. 125) führten diesen Forscher dahin, anzunehmen, daß das Glykogen in der Leber nicht frei vorhanden, sondern an Eiweißkörper gebunden sei. Saake hingegen (Zeitschrift für Biologie, 1893, 29, N. F. 11, S. 429) hält dafür, daß das Glykogen, welches in den Zellen zwar stets in Begleitung einer eiweißartigen Trägersubstanz vorkomme, mit dem Eiweiß nicht chemisch verbunden sei. Das Glykogen wird durch die Körperthätigkeit verbraucht (Külz, Jahresbericht der Thierchemie, 1880, S. 98), und zwar erleidet es vorher wahrscheinlich eine Saccharification, d. i. eine Umwandlung in Dextrine, Maltose, beziehungsweise Traubenzucker. Die Substanz, welche diesen Vorgang bewirkt, ist nach Bial (Pflüger's Archiv, 1893) ein diastatisches Ferment, und zwar das von diesem Forscher und Röhmann genauer untersuchte diastatische Ferment der Lymphe, beziehungsweise des Blutes. Versuche von Tebb (The Journ. of. Physiol., 1898, 22, S. 423) und Seegen (Centralblatt für Physiologie, 1898, 12, S. 504) haben diese Vermuthung Bial's und Röhmann's bestätigt.

Die Functionen der Leber sind mit der Production der Galle und des Glykogens nicht beendigt. Zunächst ist zu erwähnen, daß in der Leber der größte Theil des Harnstoffs, welchen die Nieren zur Ausscheidung bringen, gebildet wird. Murchison-Schröder (Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmacie, Bd. VI, S. 233) wiesen diese Thatsache dadurch nach, daß sie Blut, welchem kohlensaures Ammonium zugesetzt war, oder welches von einem in der Verdauung befindlichen Thiere herrührte, durch die Leber strömen ließen. Es zeigte sich danach reicher an Harnstoff. Weder der Muskel noch die Nieren sind im Stande, in derselben Weise wie die Leber Harnstoff zu bilden. Nach einigen Forschern sind es Ammoniumsalze, welche beim Passiren der Leberzellen in Harnstoff umgewandelt werden, nach anderen Autoren (Nencki, Salkowski) dagegen stammt der Harnstoff von Xanthinderivaten, von Leucin, Tyrosin, Sarkosin, von Harnsäure ꝛc. ab. Nach Murchison, Minkowski, Cloetta, Stokvis ꝛc. wird in der Leber auch Harnsäure erzeugt. Die Versuche von Hahn, Massen, Nencki und Pawlow (Archive de l'Institut St. Petersbourg, 1892, I., S. 401) haben ergeben, daß das beim Stoffwechsel der Eiweißkörper gebildete carbaminsaure Ammonium, welches bei Hunden mit Eck'scher Fistel, im Blute kreisend, eigenartige nervöse Störungen (zuerst Erregung, dann Lähmung) hervorruft, zum größten Theile in der Leber in Harnstoff übergeführt wird. Die Leber erscheint demnach geeignet, als Schutz gegen etwaige beim Stoffwechsel entstehende giftige Substanzen zu dienen, sie kann aber auch, wie Roger zeigte (Archive de Physiologie, 1892, 24, S. 24), Gifte unschädlich machen, die ihr, vom Darmcanal aus, durch die Pfortader zugeführt werden. Dieser Forscher wies nämlich nach, daß bei Strychninvergiftung zu einer Zeit, wo im Blute nicht mehr nachweisbare Mengen von Strychnin kreisen, in der Leber erhebliche Mengen des Giftes aufgespeichert sind, und zwar 11mal mehr als in dem gleichen Gewicht Muskeln und 3mal mehr als in dem gleichen Gewicht Nieren. Roger (Soc. de Biolog., 1897,

October) stellte auch fest, daß die Leber als Schutzorgan nicht blos gegen Gifte, sondern auch gegen Bakterien, und zwar in beträchtlichem Maße, fungire. Verdünnte Milzbrandculturen wirkten vom Anfangstheil der Aorta aus am stärksten und raschesten, während sie in den Pfortaderkreislauf injicirt, ohne Wirkung blieben. Erst die 64fache Dosis derjenigen, welche von den Körpernerven aus tödtlich einwirkte, war im Stande, den Tod des Thieres herbeizuführen. Auch nach Babes (Berliner klinische Wochenschrift, 1899, Nr. 17, S. 361 ff.) vermag die Leber Infectionen mit Mikroorganismen zu bekämpfen, indem sie auf mechanischem Wege, als eine Art Filter, verschiedene Mikrobien zurückhält, und durch gewisse Zellen und deren Sekrete dahin wirkt, daß die Erreger abgetödtet werden. Guillemonat und Lapicque (Archive de Physiologie (5), VIII., S. 843) fanden, daß die Leber des Mannes durchschnittlich 0·23 pro Mille Eisen, die des Weibes 0·09 pro Mille Eisen enthalte. Bei Infectionskrankheiten war der Eisengehalt deutlich vermehrt, woraus man schließen konnte, daß eisenhaltende Substanzen an dem Kampfe gegen die Infectionserreger betheiligt sind. Alle die besprochenen Wirkungen der Leber sind auf ihr großes Oxydationsvermögen, welches Abelous und Biarnès (Comptes rendus, 1896, S. 262; Archive de Physiologie, 1896, S. 262) feststellten, zurückzuführen.

Die Wirkungen des Leberextractes auf verschiedene Functionen wurden von mehreren französischen Forschern einem eingehenden Studium unterzogen. So fanden Mairet und Vires (Archive de Physiologie (5), IX., S. 353), daß das wässerige Extract von Kaninchenleber giftig sei. Es bewirkt bei Kaninchen, intervenös in großen Gaben injicirt, Störungen des Kreislaufes, der Athmung, Krämpfe, Exophthalmus, Erniedrigung der Temperatur, schließlich den Tod. Wird das Extract auf 60° erhitzt, so liefert es einen Niederschlag, welcher wahrscheinlich aus Nucleoalbuminen besteht und dessen wässerige Lösung, in die Gefäße injicirt, durch intramusculäre Gerinnung tödtet. Im Filtrate des erhitzten Leberextractes konnten die Verfasser gleichfalls

Toxine nachweisen, die jedoch keine Gerinnselbildung und Krämpfe verursachen. Auch Gilbert und Carnot fanden, daß den normalen Leberzellen eine die Blutextravasion verhindernde Eigenschaft innewohnen müsse (Soc. de Biolog., Paris, 1897, Mai), da bei Erkrankungen der Leber häufig Epistaxis, Purpura auftreten. Sie behandelten daher Hämorrhagien, tuberculöse Hämoptöe mit Lebergewebesaft. Bei Nasenbluten ließ nach der ersten Dosis die Blutung sofort nach, stellte sich aber später trotz fortdauernder Behandlung wieder ein. Bei Hämoptöe konnten die Autoren dagegen einen vollständigen Ersatz durch diese Medication (Leber in Extract- oder Pulverform) erzielen. Gilbert und Weil (Soc. de Biolog., 1898, 5. November) wandten das Leberextract bei abundanter Hämoptöe mit Erfolg an. Im Blute der an Lungenphthise Leidenden wurde der Staphylococcus albus durch Cultur nachgewiesen. Das Blut gerann erst eine Stunde nach der Entnahme. Nach dem Eingeben von Leberextract gerann es nach 10 Minuten, am 3. Tage dieser Behandlung koagulirte es in der normalen Zeit. Durch das Leberextract konnten in gleicher Weise Metrorrhagien, Gastrorrhagien, Purpura ꝛc. günstig beeinflußt werden. Die weiteren Untersuchungen Mairet's und Vires' (Semaine médic., 1897, Nr. 21, S. 172) über die Wirkungen des Leberextractes ergaben, daß durch dessen Einführung beim gesunden Menschen die Temperatur herabgesetzt und die Harnmenge vermehrt werde. Im Harn sind Harnstoff und Gesammtphosphorsäure in größerer Menge vorhanden. Die Darmthätigkeit wird durch das Leberextract angeregt, so daß dünnflüssige und reichlichere Stühle entleert werden. Gilbert und Carnot (La presse médic., 1898, 24. April, Nr. 35, S. 212) beobachteten ferner, daß durch das Leberextract die Gallensecretion, wenn auch in schwacher Weise, beschleunigt werde. Diese Wirkung wird durch die schon in der Leber vorhandenen Gallenbestandtheile vermittelt. Zur Hervorrufung derselben in erheblicherem Maße bedient man sich vortheilhafter der Galle selbst. Die Autoren konnten in Folge der Darreichung

von Leberextract auch eine erhöhte Harnsäureausscheidung constatiren.

Richet und Chassevant konnten die Production von Harnstoff in vitro mit Hilfe von filtrirtem Leberextract nachweisen. Auch die glykogenbildende Kraft der Leber ist, wie Gilbert und Carnot gezeigt haben, auf das Leberextract wenigstens theilweise übertragbar. Die Wirkung desselben kann vielleicht die sein, daß es direct die glykogenbildende Function der Leberzellen im Sinne der Steigerung beeinflußt und andere Körperzellen zur Zerstörung des Zuckers anregt.

Die beobachteten Eigenschaften des Leberextractes wurden von den genannten Autoren verwerthet, um verschiedene Erkrankungen, die mit mehr oder minder erheblichen Functionsstörungen der Leber einhergehen, wie Gicht, Diabetes ꝛc., sowie auch, um Erkrankungen dieses Organs selbst, wie Lebercirrhose ꝛc. zu bekämpfen. So behandelten Gilbert und Carnot mehrere Diabetesfälle (La presse médic., 1896, Nr. 97; Semaine médic., 1897, I., S. 189; Gaz. des Hôpit., 1900, Nr. 94, S. 995) mit Lebersubstanz, welche per os, subcutan und als Klysma gereicht wurde. Die Einführung per os (täglich 100·0 frische Leber = 20·0 Hepar siccatum) erwies sich als nicht vortheilhaft, da Magen- und Pankreasverdauung die wirksamen Substanzen verändern. Bei subcutaner Anwendung des Extractes stieg die Diurese erheblich an. Am wirksamsten erwies sich folgende Flüssigkeit, die als Klysma zur Verwendung kam: Es wurden 100 bis 150·0 frischer Schweinsleber in einer Wurstmaschine zerkleinert, worauf der Brei mit 500·0 Wasser von 35—38° 2 Stunden hindurch digerirt wurde. Darauf seihte man durch Mousselin und drückte alles Flüssige aus. Bei einem Falle ging die Zuckermenge durch diese Behandlung von 44·0 auf 15·0, 14·0, 12·0, schließlich auf 2·0 in 24 Stunden herab. Beim Aussetzen stieg die Zuckermenge wieder an. Unter 12 Fällen konnten die Verfasser 3mal eine vorübergehende Abnahme, 5 Mal eine dauernde Abnahme, 4mal gänzliches Verschwinden des Zuckers beobachten. Die von den Patienten

ausgeschiedene Harnstoffmenge war einmal verringert, in mehreren Fällen vermehrt. Die Hepatotherapie ist nach diesen beiden Autoren nur in jenen Diabetesfällen von Erfolg begleitet, welche durch Insufficienz der Leber erzeugt sind. In solchen Fällen wird durch dieselbe die Zuckerausscheidung, sowie die Urobilinurie zum theilweisen oder gänzlichen Verschwinden gebracht. Vidal (Les nouv. remèd., 1896, S. 229) sah gleichfalls durch subcutane Beibringung von Leberextract bei Diabetes eine bedeutende Herabsetzung des Zuckergehaltes im Harn. Linossier (Lyon médic., 1899) konnte dagegen in 2 schweren Fällen von Diabetes durch diese Behandlung keinen Erfolg beobachten.

Durch Verabreichung von Lebersubstanz konnte atrophische Lebercirrhose bei einem Nichtalkoholiker und einem Syphilitiker gleichfalls günstig beeinflußt werden (Vidal, Gilbert und Carnot, l. c.). Herrmann erreichte durch diese Behandlung bei Lebercirrhose, daß die Diurese bedeutend gesteigert wurde und das subjective Befinden sich besserte (Prager medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 46, S. 555). Der objective Befund vor und nach der Cur wies allerdings keine wesentlichen Veränderungen auf. Spillmann und Demange (La presse médic., 1899, Nr. 64, S. 82) verzeichneten gleichfalls bei atrophischer Lebercirrhose gute Erfolge, die jedoch bei hypertrophischer biliöser Lebercirrhose, sowie in solchen Fällen, in welchen die Läsionen des Organes zu weit vorgeschritten waren, ausblieben. Combe (Rev. médic. de la Suisse Romande, 1896, August, Nr. 8) behandelte ein ikterisches 18jähriges Mädchen, bei welchem die Medication mit Calomel, Natriumbicarbonat ꝛc. erfolglos geblieben war, mit Klysmen von mit Wasser verriebener Lebersubstanz. Die Kranke war nach zwei solchen Klystiren wieder hergestellt. Landouzy, Dieulafoy u. A. konnten mit der Leberbehandlung bei Cirrhosen, Ikterus ꝛc. keine Erfolge erzielen. Trantas (Semaine médic., 1899, Nr. 34, S. 272) behandelte 10 Fälle von Hemeralopie mit täglichen Dosen von 200·0 gesottener oder gebratener Ochsenleber und konnte dadurch eine auffallend schnelle Besserung dieses

Leidens erzielen. Nach 10—18 Tagen war auch die bestehende Xerose der Horn- und Bindehaut vollständig verschwunden. Der Verfasser glaubt, diesen günstigen Erfolg auf eine Regeneration des Sehpurpurs zurückführen zu können.

Was die Galle betrifft, so wurde dieselbe vielfach als ein bitteres Mittel gegen Verdauungsstörungen ꝛc. angewendet; Stadelmann (Berliner medicinische Gesellschaft, 19, II., 96), bezeichnete die Galle als das sicherste Cholagogum. 4·0 derselben per os gereicht genügen, um die Gallenabsonderung auf die doppelte Höhe zu bringen. In neuerer Zeit hat Gautier (La presse mèdic., 1898, 27. April) ein Extract aus der Galle mit Erfolg bei Gallensteinkoliken gereicht. Das Extract, welches vornehmlich die Salze der Galle enthält, wurde aus frischer Ochsengalle, nach Entfernung der Schleimsubstanzen, durch Entfärben und Sterilisiren in der Ausbeute von 10·0 aus 100·0 frischer Substanz gewonnen und in Pillenform in der Gabe von 0·20—0·30 pro die verabreicht. Die Cur mit diesem Mittel mußte einige Monate hindurch fortgesetzt und später abwechselnd einige Wochen wieder aufgenommen und ausgesetzt werden. Es wurden dabei keine unangenehmen Nebenerscheinungen beobachtet. Die gute Wirkung scheint auf den Gallensalzen zu beruhen, welche eine Lösung der Cholesterine bedingen und dadurch die Bildung von Gallensteinen, sowie die durch dieselben entstehenden Schmerzen hintanhalten.

Hepar siccatum.

Die getrocknete Lebersubstanz, Hepar siccatum, (Merck, Hoffmann, La Roche & Co.) wird zu 20—40·0 und mehr täglich verabreicht.

Opohepatoidinum.

Dieses Präparat wird nach Poehl's Vorschrift von Merck, Darmstadt, aus der Leber bereitet, und wendet man

dasselbe bei Ikterus, Cirrhose ꝛc. zu 0·50 pro dosi, 1·50 bis 4·0 pro die an.

Ox bile (purified) und Pig bile (purified).

Gereinigte Ochsen- und Schweinegalle bringen Burroughs Wellcome & Co. in Form von Tabloids á 4 Grains = 0·259 in den Handel.

XI. Lunge.

Die medicinische Anwendung von getrockneten oder geräucherten Thierlungen gegen Lungenkrankheiten datirt aus dem Alterthume. So benützte schon Galenus die Lungen (Pulmones) des Fuchses, eines nach Angabe der Jäger nie lungenkrank angetroffenen Thieres, gegen Lungenschwindsucht und die geräucherten Lungen anderer Thiere, wie des Wolfes, Hirsches, Lammes ꝛc. wurden gegen Asthma, Keuchhusten, gebrannte Geierlunge mit Zusätzen bei Blutspucken angewendet. In einer früheren französischen Pharmakopöe war ein »Sirop de mou de veau«, ein Kalbslungensaft, verzeichnet. Brunet (La presse médicale, 1897, Nr. 6, S. 36) hat in neuerer Zeit das Lungenextract, Extractum fluidum pulmonum ovis (s. d.), in die Therapie eingeführt. Er fand, daß dasselbe bei Thieren in geringen Gaben tonisirend, in höheren toxisch wirke und versuchte es bei Tuberculose, chronischer Bronchitis, Bronchialfistel und Lungenemphysem bei insgesammt 11 Fällen. Es wurde bei allen Patienten eine sehr schnelle und sehr bedeutende Abnahme der Expectoration erzielt und die sonstigen Beschwerden erfuhren eine wesentliche Verminderung. Dieser Forscher gelangte zu dem Schlusse, daß das Lungenextract als ein nützliches Adjuvans bei Behandlung der Phthise zu betrachten sei. Man könne es nicht als ein specifisches Mittel gegen Lungentuberculose hinstellen, sondern nur als ein Medicament, welches die Widerstandskraft des Organis-

mus, vornehmlich der Lungen, stärkt, und welches geeigne ist, gegen Husten und Expectoration anzukämpfen. Insbesondere erwies es sich bei Eiterungen des Brustfells oder Mediastinums als ein wirksames, allgemeines Tonicum, während es bei reiner, schon vorgeschrittener Tuberculose keinen oder nur wenig Erfolg herbeiführte. Hierüber berichteten außer Brunet auch Arnozan und Cassaët (La presse médicale, 1898, Nr. 36, S. 221, 222). Letzterer führt (l. c.) an, daß Lungenextract bei gewöhnlicher Tuberculose eine nur vorübergehende Besserung des Gesammtzustandes verursache, daß dagegen das Befinden und der Zustand solcher Tuberculöser dauernd gebessert werden, die anderweitig inficirt sind. Als Nebenerscheinungen erwähnt er das Auftreten eines polymorphen Erythems, welches seiner Ansicht nach, gleichwie beim Diphtherieserum, durch das animalische Serum bedingt sein kann, ferner Lungenblutungen, deren wiederholtem Auftreten jedoch durch sofortiges Aussetzen des Mittels begegnet wird, endlich bei manchen Kranken Schlaflosigkeit, Unbehagen, plötzliche Aufregung, Pulsbeschleunigung, Blutwallungen, erhöhte Wärme, alles Zufälle, welche in gleicher Weise bei der Sättigung des Organismus mit Schilddrüsensubstanz in Erscheinung treten, die aber mit dem Aussetzen des Mittels sofort weichen. Grasset sah bei Lungentuberculose vom Lungenextract Erfolge, ebenso Grande (Riforma medica, 1897, Nr. 33, S. 397), welcher einem Phthisiker das getrocknete Organ 5 Monate hindurch in der Gabe von 4—5·0 reichte. Es ist noch vollkommen unaufgeklärt, in welcher Weise die Wirkung des Lungensaftes zu Stande kömmt, da über die in der Lunge enthaltenen wirksamen Substanzen noch gar keine Untersuchungen vorliegen.

Extractum fluidum pulmonum ovis.

Lungenextract, Lungensaft wird nach Vorschrift Brunet's (Gaz. hebdom., 1897, Nr. 26) aus den Lungen junger, gesunder Schafe (welche bekanntlich gegen Infectionskrankheiten ein

große Immunität zeigen) in der Weise dargestellt, daß das sofort nach dem Schlachten ausgenommene Lungengewebe mit sterilisirten Instrumenten so fein wie möglich vertheilt wird, worauf je 20·0 der zerschnittenen Lunge mit 60·0 reinem Glycerin eine halbe Stunde macerirt werden. Dieser Masse setzt man danach 120·0 sterilisirtes destillirtes Wasser zu und wird das Ganze sodann wieder macerirt und filtrirt. Die so erhaltene Flüssigkeit wird in 10 Cbcm. haltende Gläschen gefüllt und läßt man diese für 48 Stunden im Brutofen bei 35° stehen, um zu sehen, ob noch eine Trübung entsteht. Das klar gebliebene Präparat ist gebrauchsfertig. Es enthält nur ganz geringe Mengen von Substanzen in Lösung; so sind darin nur 0·55 organische Bestandtheile, 0·50 mineralische Stoffe auf je 1 Liter vorhanden. Trotzdem besitzt das Präparat eine intensive Wirksamkeit. Werden z. B. 5 Cbcm. desselben 2 Tropfen einer reinen Staphylococcen- oder Streptococcencultur zugefügt, so bleibt diese steril. Meerschweinchen, die längere Zeit mit Injectionen von 1—5 Cbcm. des Lungenextractes behandelt wurden, oder welchen man dasselbe per os zuführte, zeigten eine auffallende Besserung des Ernährungszustandes und eine Zunahme des Gewichtes. Bei der Einführung per os wurde kein Einfluß auf die Temperatur beobachtet, während sich bei subcutaner Application die Temperatur auffallend erhöhte, wobei das Maximum des Anstieges auf die zweite Stunde nach der Injection fiel.

Der Lungensaft wird bei Lungentuberculose, Lungenemphysem, Bronchialfisteln ꝛc. subcutan zu höchstens 5 Cbcm. pro die, oder per os höchstens zu 10 Cbcm. täglich Morgens nüchtern mit ein wenig Wasser gegeben. Mit der Darreichung muß sofort ausgesetzt werden, wenn die Sputa sich röthlich zu färben beginnen und Diarrhöe auftritt.

Pulmones siccati pulverizati.

Die getrockneten, gepulverten Lungen werden von der Firma E. Merck (Darmstadt) aus dem Lungenparenchym

von jungen, kräftigen Schafen bereitet. Das Präparat wird Phthisikern täglich mehrere Monate hindurch in der Dosis von 4—5·0 gereicht.

Pulmonin.

Dieses gegen Erkrankungen der Lungen gebrauchte Extract der Kalbslungen bringt die Firma Laboratoires Sauter (Genf) in der Form von schwarzbraunen, angenehm schmeckenden Salmiakpastillen à 0·25 in den Handel (tägliche Dosis: 5—10 Stück). Bei Lungentuberculose wird das Präparat gleichzeitig mit Guajacolum carbonicum gegeben.

XII. Lymphdrüsen.

Herbert Snow ließ ein Extract aus frischen Lymphdrüsen herstellen (Med. Press and Circ., 9. November 1898), welches die wirksame Substanz derselben enthält und in Kapseln zu 0·30 pro dosi verabfolgt wird. Die Anwendung eines derartigen Extractes drängte sich diesem Autor durch langjährige, klinische Erfahrungen auf, welchen zufolge die Lymphdrüsen als gleichsam natürliche Filter oder Fangbehälter fungiren, die den Eintritt schädlicher Substanzen in die Blutcirculation verhindern oder wenigstens erschweren. So vernichten die den Sarkomen oder Carcinomen benachbarten Lymphdrüsen, welche von den malignen Bestandtheilen in kurzer Zeit infiltrirt werden, diese mehr oder minder vollständig, solange sie ihre Activität unversehrt zu erhalten vermögen. Die Frage, wie diese Wirkung zu Stande komme, ist noch unentschieden. Man könnte sie auf eine Phagocytose der Lymphzellen oder aber auf die interne Secretion eines gegenwirkenden Stoffes zurückführen, welch letzterer Vorgang dem Autor als der

wahrscheinlichere dünkt. Er verwendete das Lymphdrüsenextract deshalb therapeutisch zur Behandlung der Carcinome, indem er von den obenerwähnten Kapseln 1—3 Stück zweimal täglich nach der Mahlzeit verabreichte und erzielte hierdurch bei Carcinom der Mamma, des Magens und dem anderer Organe in mehreren Fällen erhebliche Besserung. Verfasser urtheilt, daß man durch die Lymphdrüsenbehandlung ein Carcinom vielleicht nicht vollständig beseitigen könne, daß man aber doch im Stande sei, das Leben mehr oder weniger erheblich zu verlängern.

XIII. Magen.

Nach einem Verfahren von Frémont wird gegenwärtig in physiologischen Laboratorien der Magensaft von Hunden derart gewonnen, daß bei letzteren eine Magenfistel angelegt und unter Einhaltung diverser operativer Maßnahmen der Magensaft direct dem Magen entnommen wird. Dieser wird unter der Bezeichnung »Gasterine« therapeutisch in Verwendung gezogen. Er erhält nach den Untersuchungen von Pawlow und Konowalow (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1900, Ver.-Beil., S. 114) große Mengen von Pepsin und von Labferment, sowie 5·6 pro Mille Salzsäure, demnach einen Gehalt an letzterer, welcher den des menschlichen Magensaftes bedeutend übertrifft. Nach Linossier ist die Heilwirkung dieses Präparates diesen in so großer Menge vorhandenen Bestandtheilen zuzuschreiben. Le Gendre empfiehlt das Gasterin gegen alle Magenaffectionen, mit Ausnahme der carcinomatösen. Gilbert und Chassevant, ferner Mayer fanden das Präparat bei den sogenannten Hypopepsien erfolgreich, bei welchen in Folge gewisser neurasthenischer Zustände die wirksamen Bestandtheile des Magensaftes fehlen oder vermindert sind.

XIV. Milchdrüsen.

Diese bei dem weiblichen Geschlechte der Absonderung der Milch dienenden, aus Drüsenlappen und Drüsengängen zusammengesetzten Organe, welche zum Geschlechtssystem in naher Beziehung stehen, wurden in den letzten Jahren auch zur medicinischen Verwendung herangezogen. R. Bell (Med. Times and Hosp.-Gaz., 1897, Nr. 1008—1010) berichtete, daß er durch Verfütterung thierischer Brustdrüsen (dreimal täglich Tabletten der getrockneten Drüsen à 0·30) Uterusfibroide günstig beeinflussen konnte. Es nahmen in überraschend kurzer Zeit die Geschwülste ab, während der Allgemeinzustand sich besserte, die Schmerzen verschwanden und die Blutungen aufhörten. Bell gelang es auch, durch Verabreichung von Brustdrüsensubstanz Menorrhagien und Metrorrhagien nach Verlauf weniger Wochen zu beseitigen oder deren Behandlung bei gleichzeitigem, localem Eingreifen wesentlich abzukürzen. Shober (Medic. News, New-York, 27. August 1898) veröffentlichte vier Fälle von Uterusfibroid, welche unter alleiniger Behandlung von Milchdrüsenextract in überraschender Weise gebessert wurden. Die behandelten Frauen waren noch nicht 35 Jahre alt, also weit entfernt vom Climacterium. Alle Symptome besserten sich in der oben erwähnten Weise, nach dem Aufhören der Meno- und Metrorrhagien trat die Menstruation in regelmäßigen Fristen ein. Shober ist der Ansicht, daß, falls auch bei verlängerter Behandlung die Geschwülste nicht vollständig zur Schmelzung gebracht werden sollten, wenigstens die Nothwendigkeit des operativen Eingriffs hinausgeschoben werde, was in der That schon einen großen Vortheil bedeuten würde. Der Autor empfahl später (Philadelphia medical Journal, 1899, 11. November) die gleichzeitige Anwendung von Milchdrüsen- und Schilddrüsenextract als in manchen Fällen sicherer zum Ziele führend.

Man stellt die getrocknete Drüsensubstanz aus den frischen Eutern von Kühen dar, 1 Theil der getrockneten Drüse kömmt 8·75 Theilen der frischen Drüse gleich. Die von Merck dargestellten comprimirten Tabletten enthalten je 0·114 der trockenen Substanz, so daß jede einem Gramm der frischen Drüsen entspricht. Man giebt 0·30 bis 0·60 der getrockneten Drüsensubstanz dreimal täglich oder verabreicht etwa 9—16 Stück der obigen Tabletten. Merck's Opomamminum, nach Poehl's Vorschrift dargestellt, wird zu 1·50 pro dosi, 5—8·0 pro die gereicht. Shober gab das Extract aus 0·75 Drüsensubstanz. Beim Verabfolgen größerer Dosen, einem Extract aus 4·50 Drüsensubstanz, traten heftige, schmerzhafte, krampfartige Zusammenziehungen der Uterusmusculatur, ähnlich wie nach Ergotingebrauch auf, so daß Shober die Grenze des Erträglichen als bei Tagesdosen von etwa 3·0 liegend annimmt.

XV. Milz.

Die physiologischen Functionen der Milz (Lien, Splen), dieser beim Menschen etwa $^1/_4$ Kgr., bei den größeren Hausthieren bis 1 und $1^1/_2$ Kgr. schwer werdenden Blut- oder Lymphdrüse, sind noch keineswegs nach allen Richtungen hin aufgeklärt, ebensowenig, wie die in ihr enthaltenen wirksamen Stoffe bekannt sind. Die meisten Forscher betrachten die Milz als ein Organ, in welchem die Bildung der weißen Blutkörperchen vor sich geht, welche von hier aus direct in die Blutbahn geleitet und später in rothe Blutkörperchen umgewandelt werden. Nach Anderen erfolgt in der Milz der Zerfall der älteren, gefärbten Blutkörperchen. Da die Leukocyten den Organismus gegen Infectionserreger zu schützen haben, fungirt demnach die Milz als Vertheidigungsorgan gegen Mikrobien, als welches außerdem das rothe

Knochenmark, die Leber, die Thymusdrüse und die Nebennieren angesehen werden. Die Versuche von Blumreich und Jacoby (Zeitschrift für Hygiene und Infectionskh., 1898, III) haben ergeben, daß die der Milz eigenthümlichen Zellen, die Lymphocyten, ebenso, wie die polynuclearen Leukocyten, künstliche Infectionen in günstigem Sinne beeinflußen können. Mittelst dieser Zellen entfaltet das Organ Alexinwirkungen im Sinne Buchner's und erfüllt eine wichtige Function bei Infectionskrankheiten. Guillemonat und Lapicque (Arch. de physiol. (5), VIII, S. 843) fanden, daß der Gehalt der Milz an Eisen dem in der Leber vorhandenen gleichkomme, daß derselbe jedoch bei Infectionskrankheiten deutlich vermehrt sei, woraus zu schließen wäre, daß eisenhaltige Verbindungen an den Schutzwirkungen gegen eingedrungene Mikroorganismen betheiligt sind. Watson (Brit. med. Journ., 1899, 28. Jänner) untersuchte Blut, Leber, Milz, Nieren auf Harnsäuregehalt, welche Bestimmung mittelst der Ludwig'schen Methode im Wasserextract vorgenommen wurde. Da die Milz die relativ größte Menge dieses Körpers enthielt, könnte man daraus schließen, daß dieses Organ als Bildungsstätte der Harnsäure fungire. Horbaczewski hatte schon früher nachgewiesen (Monatshefte für Chemie ꝛc., 1889, August, S. 630 ff.), daß Milzpulpa mit Blut behandelt, relativ große Mengen von Harnsäure liefere. Die Untersuchungen Schiff's, Meißner's, Corvisart's, Herzen's, Heidenhain's haben ergeben, daß die Milz zu den Verdauungsvorgängen des Magens und des Pankreas in Beziehung steht. Herzen (Moleschott's Untersuchungen, 1878, Bd. XII, 1. Heft, S. 76 ff.) fand, daß das Pankreas auf Kosten der im Blute vorhandenen peptogenen Substanzen einen Stoff erzeuge, welcher fähig ist, sich in Pankreatin zu verwandeln. Diese Vorstufe des Pankreatins (Trypsin's) ist nichts anderes als das Zymogen Heidenhain's. Die Verwandlung desselben erfolgt durch die Einwirkung eines in der Milz erzeugten Fermentes. Das Milzferment wird nicht fortwährend, sondern nur dann gebildet, wenn dieses Organ in functionelle, hyperämische Schwellung

geräth. Barell (Pharm. Ztg., 1896, 855), welcher fand, daß in der Milz 0·0015—0·0020 Procent Jod enthalten seien, glaubt die Milz als ein das Jod in seinen Geweben zu Reservezwecken aufspeicherndes Organ ansprechen zu können und beabsichtigt, diese Hypothese durch Untersuchung des Jodgehaltes der Milz von jungen und alten Thieren eventuell zu begründen. Danilewsky und Selensky stellten fest (Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie, 1895, S. 264), daß in der Milz ein durch Siedetemperatur nicht zerstörbarer, specifisch wirkender Stoff vorhanden sei, nachdem das wässerige Extract der Milz, intravenös injicirt, zuerst ein Fallen des Blutdruckes, sodann ein kräftiges Ansteigen desselben, ferner eine Zunahme des Hämoglobingehaltes des Blutes um 7·4—40 Procent, sowie eine Vermehrung der Anzahl der rothen Blutkörperchen um 10·2—48·2 Procent bewirkte. Nach Oliver und Schäfer ruft das Milzextract nur eine Herabsetzung des Blutdruckes hervor. Wie Goldscheider und Jacob (Zeitschrift für klinische Medicin, Bd. XXV) nachgewiesen haben, vermag das Milzextract eine ausgiebige Hyperleukocytose einzuleiten. Nach Horbaczewski's und Anderer Untersuchungen ist man berechtigt anzunehmen, daß diese letztere Eigenschaft der Milz durch die in derselben enthaltenen Nukleïne (s. d.) bedingt sei. Danilewsky und Selensky hingegen glauben die genannten Vorgänge auf den Gehalt der Milz an Lecithin zurückführen zu können.

In der Milz wurden als wichtigere Bestandtheile bisher außer den schon erwähnten Nukleïnen und dem Lecithin noch wenig Inosit, ferner ein 4—7 Mal größerer Gehalt an Jod als derjenige der Thyreoidea, in der Asche derselben endlich Phosphorsäure und Eisen nachgewiesen. Die Wirkungsweise der Milz ist jedenfalls auf ihr großes Oxydationsvermögen, welches Abelous und Biarnès (Compt. rend., 1896, S. 262; Arch. de Physiol., 1896, S. 212) für dieselbe feststellten, zurückzuführen.

In früheren Zeiten wurde die Milz nur selten in medicinische Anwendung gezogen. Gegen Milzstechen

mußte man 4 Morgen hintereinander in nüchternem Zustande etwas weniges von der gedörrten Milz eines Esels genießen und gegen Gelbsucht wurde Rehmilz genommen. Die Versuche in neuerer Zeit, Milzsubstanz und daraus hergestellte Präparate in die Therapie einzuführen, wurden durch die Ergebnisse der Arbeiten obengenannter Autoren veranlaßt. Bis jetzt wurde die Milz bei Anämie, Chlorose, bei Leukämie, Hodgkin'scher Krankheit (Pseudoleukämie) perniciöser Anämie, bei Malaria, Morbus Basedowii, bei Kachexien nach erschöpfenden Krankheiten und nach der Laktation, bei Geisteskrankheiten, Milzcongestion, Typhus, in Anwendung gezogen. Was ihren Gebrauch bei Anämie und Chlorose, Leukämie, Pseudoleukämie betrifft, so werden die damit erzielten Erfolge von manchen Autoren als sehr zufriedenstellende, von anderen, namentlich französischen Aerzten als ungenügende bezeichnet. Cohnstein (Allgemeine medicinische Central-Zeitung, 1896, Nr. 43) und Max David (Deutsche Medicinal-Zeitung, 1896, Nr. 69) haben von der Behandlung Anämischer und Chlorotischer mit Erythrol (s. S. 312), einem wässerigen, aromatisirten Extracte der Milz, gute Erfolge gesehen, indem sie in mindestens zwei Drittheilen der Fälle die Beseitigung der subjectiven Beschwerden und insbesondere Hebung des Appetits, Regelung der Menstruationsstörungen, sowie eine Gewichtszunahme erzielen konnten. Die Anwendung des Milzextractes bei Morbus Basedowii begegnet nach Wood (Americ. Journal of medical Sciences, 1897, S. 511) mancherlei Schwierigkeiten. Innerlich dargereicht verursacht es in den zur wirksamen Bekämpfung der Krankheiten nöthigen Dosen Dyspepsie und Erbrechen, während bei subcutaner Application locale Entzündung, sogar Eiterung hervorgerufen wird. Trotz dieser Nachtheile befürwortet Wood die Anwendung des Milzextractes bei Basedow'scher Krankheit, nachdem diese hierdurch in günstigem Sinne beeinflußt werde und nachdem er beobachten konnte, daß ein schwerer, chronischer Fall dieser Krankheit durch das nebenher erfolgende Auftreten einer acuten Milzentzündung, bei welcher es bis zur Absceß-

bildung kam, spontan vollständig geheilt wurde. Bei ausgesprochener Malariakachexie wurde die Milzsubstanz theils für sich, klein zerhackt zu 50·0, theils in Combination mit Knochenmark (10·0 verrührt mit einem Eigelb) intern und subcutan von Critzmann (Therapeutische Wochenschrift, 1896, Nr. 1) und Cousin (Medicinische Neuigkeiten, 1896, Nr. 12) gegeben und wurde durch diese Medication nach einem Monate das Schwinden der Milzhypertrophie und aller übrigen Erscheinungen dieses Leidens herbeigeführt. Sehr gute Erfolge mit Milzsubstanz verzeichnete Raymond Carpenter bei Typhus (Medical Record, 1900, 17. Februar). Er nimmt an, daß die Wirkung des typhösen Giftes hauptsächlich dahin gerichtet sei, die Lebensfunction der Milz zuerst zu hemmen, dann zu zerstören. Diese Wirkung drückt sich dadurch aus, daß bei typhösem Fieber die Leukocytenbildung aufhört und daß man in der Leiche eines an typhösem Fieber Verstorbenen die Milz mehr oder weniger krankhaft verändert oder zerstört vorfindet. Alle jene Mittel, welche die Leukocytose unterstützen, erweisen sich in dieser Krankheit von Nutzen. So die Milchdiät, da das reichlich in der Milch vorhandene Nuklein die weißen Blutkörperchen vermehrt. In gleicher Weise zeigten sich Pfefferminzöl und Kampfer nützlich, da sie dieselbe Wirkung entfalten. Auch Brand's Methode der Typhusbehandlung wirkt nicht nur durch Herabsetzung der Temperatur, sondern auch durch Neubildung von Leukocyten. Nach Carpenter kömmt der Milzsubstanz, abgesehen von ihrem Nukleïngehalte, eine so energische und günstige Wirkung bei Typhus zu, daß dadurch die Krankheit sichtlich abgekürzt und die Periode der Reconvalescenz auf Null reducirt wurde. Hierbei sind keine störenden Nebenwirkungen zu befürchten. Carpenter reichte zu Anfang der Behandlung 5 Grains = 0·324 Milzsubstanz (Tabloids Spleen substance, Burroughs Wellcome & Co.) alle 3 Stunden. Wenn nach den ersten 24 Stunden das Fieber etwa von 40·5° oder 40° auf 39·4° oder 38° gefallen war, wurde die Dosis auf 3mal täglich je 5 Grains verringert. Car-

penter glaubt, daß die Milzsubstanz sich in allen jenen Krankheiten, in welchen die Leukocytose unzulänglich sei oder gänzlich fehle, wie bei Influenza, Masern, Rötheln, Tuberculose, Malaria, als wirksam erweisen werde.

Clark (Edinb. med. Journ., 1898, II) behandelte Geisteskranke mit Milzsubstanz, wozu ihn die Beobachtung veranlaßte, daß bei solchen Leidenden oft das Vorhandensein einer verkleinerten Milz constatirt worden war. Bei körperlich schwachen Geisteskranken wurden durch diese Behandlung sowohl der allgemeine Körperzustand, wie auch das psychische Leiden günstig beeinflußt, nur in wenigen Fällen konnte man erhöhte Excitation wahrnehmen. Das Milzextract blieb in schweren chronischen Fällen ohne Erfolg, in frischen, unter dem Eindrucke psychischer Störungen entstandenen Psychosen machte sich eine gute Einwirkung auf den Geisteszustand bemerkbar. Bois und Kerr (British med. Journ., 1898, Nr. 1967, II., S. 684) bestätigten die obigen Erfahrungen und fügten denselben noch die Beobachtung hinzu, daß, nach zeitweiliger Anwendung des Milzextractes, dem Thyreoidin eine erhöhte Wirksamkeit gegenüber den Psychosen zukomme. Die beiden Autoren gaben entweder Kapseln mit getrockneter Milzsubstanz (jede 100·0 frischen Gewebes entsprechend) 3mal, nach einer Woche 6mal täglich, oder besser Kapseln mit je 20·0 frischer Drüse, welche am zweckmäßigsten eine halbe Stunde vor jeder Mahlzeit genommen wurden. Das Verfahren erwies sich bei jugendlichen Individuen am wirksamsten. Es beeinflußt entweder direct die Psyche oder führt zunächst eine Besserung des körperlichen Zustandes herbei. Von Ascoli wurde einer Kranken, welcher die Wandermilz exstirpirt worden war, Milzpulpa gereicht (Semaine médicale, 1898, Nr. 51, S. 415) und dadurch eine auffallende Besserung der danach aufgetretenen Anämie und des Allgemeinbefindens erzielt, die durch die früher vorgenommene Arsen- und Eisenbehandlung nicht erreicht werden konnte.

Antityphusextract Jež.

Von der durch Wassermann festgestellten Thatsache ausgehend, daß nach stattgehabter Infection mit dem Typhusgift die Bildung specifischer Antikörper in bestimmten Organen des Körpers vor sich gehe, stellte Jež (Wiener medicinische Wochenschrift, 1899, Nr. 8) aus Milz, Knochenmark und Thymusdrüse ein Antityphusextract her, welches er per os verabreichte. Zur Gewinnung der starken Antitoxine in solcher Qualität, daß dieselben ohne Nachtheil dem kranken Menschen einverleibt werden können, spritzte Jež einem Kaninchen zuerst sehr kleine Dosen einer jungen, ungefähr zweitägigen Bouilloncultur von Typhusbacillen ein. Nach Ablauf der eventuellen Reaction wurde eine neue stärkere Dosis von älterer Typhuscultur injicirt und dieses Verfahren mit immer älteren und giftigeren Culturen wiederholt. Von dem Thiere werden 2—3 Tage nach der letzten Injection Milz, Thymusdrüse und Knochenmark, Gehirn und Rückenmark zerschnitten und mit Kochsalz, Pepsin, Alkohol, Glycerin und einer kleinen Menge Carbolsäure fein zerrieben, worauf man das Gemisch 24 Stunden auf Eis stehen läßt. Nach der Filtration resultirt eine röthliche, klare Flüssigkeit, die sich nach längerem Stehen trübt, welche Trübung durch nochmalige Filtration beseitigt wird. Jež reichte von dieser Flüssigkeit zweistündlich einen Kinder- bis Eßlöffel, bei Eintritt der ersten Remissionen nur 3 Kinderlöffel täglich, worauf nach Ablauf des Fiebers zur Vorsicht während einiger Tage geringere Dosen gegeben werden. Die Menge des bei einem Patienten durchschnittlich verwandten Extractes betrug 300—400·0. Unter dieser Behandlung verliert nach dem Autor das Fieber seinen Typus, aus einer febris continua wird binnen 2—3 Tagen eine febris remittens, es tritt eine Verminderung der Pulsfrequenz ein, der Puls wird rhythmisch, die Zunge wird feucht und reinigt sich, die Urinmenge steigt und es hebt sich das Allgemeinbefinden. Das Extract entfaltete bei Pneumonie, Influenza, Meningitis tub.

keine Wirkung. Es liefert nicht die Widal'sche Reaction und hemmt nicht das Wachsthum der Typhusbacillen, dagegen besitzt es in hohem Grade die Eigenschaft, das Typhustoxin zu binden.

Eurythrol.

Von Cohnstein (Allgemeine medic. Central-Zeitung, 1896, Nr. 43) und Max David (Deutsche medic. Zeitung, 1896, Nr, 69), wurde das Eurythrol in die Therapie eingeführt, welches Präparat (der Firma Landshoff & Meyer, Grünau) durch Ausziehen der Rindermilz mit Wasser in Form einer braunen, dem Fleischextract ähnlichen Substanz gewonnen wird, die würzig schmeckt und aromatisch riecht und welcher zur Conservirung und Geschmacksverbesserung reichlich Kochsalz sowie zur Erreichung einer stets gleichen Concentration Pflanzenschleim beigefügt wurde. Cohnstein und David wandten dieses überaus haltbare, angenehm zu nehmende Organextract zur Behandlung der Anämie und Chlorose an, wozu sie durch die Versuche Danilewsky's und Selensky's (s. S. 207), welche die Hämoglobin-vermehrende Eigenschaft der Milz ergeben hatten, angeregt worden waren. In der täglichen Dosis von 1—2 Theelöffel, welche als Zusatz zu Suppen, Saucen oder als Bouillon in einer Tasse Wasser aufgekocht gereicht wurden, vermochte diese Medication in mindestens $^2/_3$ der Fälle Beseitigung der subjectiven Beschwerden, Hebung des Appetits, Regelung der menstruellen Störungen und eine Gewichtszunahme herbeizuführen.

Lienadēn.

Das Lienadēn der Firma Knoll & Co., Ludwigshafen a. Rhein, wird in ähnlicher Weise aus der Milz wie das Thyradēn aus der Schilddrüse gewonnen und bildet ein graues, nur schwach riechendes Pulver. Dosis zweimal täglich je 10—15·0.

Lien siccatus pulverizatus (Merck).

Die getrocknete Milzsubstanz wird aus Hammel- oder Schweinemilz derart bereitet, daß 1 Theil der getrockneten Drüse 5 Theilen der frischen entspricht. Jede comprimirte Tablette enthält 0·10 des getrockneten Productes. Man giebt 3mal täglich 2—8 Stück Tabletten.

Die getrocknete Milzsubstanz wird ferner von den Firmen: Hoffmann, La Roche & Cie, Basel und Grenzach, als Tabulettae Lienis Roche (à 1·0); Burroughs Wellcome & Co. als Tabloids Spleen substance (à 5 Grains = 0·324 schwer) in den Handel gebracht.

Linadin.

Die Firma Hoffmann, La Roche & Cie., Basel und Grenzach, gewinnt dieses Präparat aus der Milz nach dem gleichen patentirten Verfahren, wie das Aiodin (s. S. 367) aus der Thyreoidea. Die Ausbeute beläuft sich auf 10 Procent des frischen Organes. Das Präparat stellt ein feines, dunkelgefärbtes Pulver dar, welches fast geruchlos ist, jedoch einen ausgesprochenen Geschmack nach Leberthran besitzt. Das Pulver ist leicht ohne irgend welche Beimengung trocken haltbar und äußerst beständig. Linadin ist in Wasser unlöslich, concentrirte Mineralsäuren spalten es und lösen es theilweise auf, mit verdünnter Essigsäure gekocht, gelatinirt es. Der nur schwierig zu erhaltende Veraschungsrückstand beträgt 3·06 Procent, er enthält als wichtigere Bestandtheile Eisen und bedeutende Mengen von Phosphorsäure. Das Linadin stellt im Wesentlichen eine natürliche Jodeiseneiweißverbindung, die durch den Herstellungsvorgang mit Tannin in einen lockeren Zusammenhang gebracht ist, dar. Der Gehalt derselben an Eisenoxyd beträgt 0·8—1 Procent, an Jod 0·015—0·020 Procent.

Das Linadin wird in Form von Tabletten, deren jede 1·0 wiegt, und als Chokoladetabletten in den Handel gebracht und in Gaben von 3—6 Tabletten oder 4—8 Chokolade-

tabletten bei Erwachsenen und von 2—3 der letzteren Arzneiform bei Kindern angewendet.

Milzextract nach Stuart.

Das Gewicht der einem frisch getödteten Kaninchen entnommenen Milz beträgt im Durchschnitte 0·89. Man zerreibt das Organ mit soviel Glycerin und $^1/_2$procentigem Carbolwasser, daß schließlich 3·7 Cbcm. Flüssigkeit erhalten werden. Tagesdosis 10 bis 20 Tropfen.

Opolieninum.

Dieses von Merck nach Poehl's Angabe dargestellte Milzpräparat wird zu 2·0—6·0 pro dosi, 4·0—12·0 pro die angewendet.

Spleniferrin.

Dieses von Dr. M. Claasz in Rathenow in den Handel gebrachte Präparat wird aus getrockneter Milzpulpa des Rindes derart hergestellt, daß man zur Erhöhung der Wirkung eine entsprechende Menge von an Eiweiß gebundenem Eisen zusetzt. Nasse fand in der Milzpulpe bei älteren Rindern und Pferden fast 5 Procent Eisen, ungefähr 3mal soviel als bei jüngeren Thieren. Das Eisen war als Eisenoxyd in Körnchenform, sowie als ein durch Schwefelammonium nachweisbares Albuminat vorhanden. In dem Präparate sind 30 Procent Eisen und in einem daraus hergestellten Liquor Spleniferrini peptonati 0·6 Procent Eisen enthalten und ist das letztere nach Rhoden (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1899, Therapeutische Beilage Nr. 12, S. 83) im Organismus vollständig und leicht assimilirbar. Man wendet das Spleniferrin mit Erfolg bei anämischen, kachektischen und tuberculösen Zuständen an.

XVI. Muskeln.

Fleisch und Fleischsaft.

Héricourt und Richet besprachen in der Société de Biologie zu Paris (Deutsche mediciniſche Wochenſchrift, 1900), eine Methode, welche die Behandlung der Tuberculoſe durch Verabreichung von rohem Fleiſch oder von Fleiſchſaft (Zomotherapie) bezweckt, und welche ſich dabei auf die von Klinikern ſeit langem conſtatirte Thatſache ſtützt, daß Menſchen und Thiere, die Fleiſchfreſſer ſind, weniger leicht von Tuberculoſe befallen werden als Pflanzenfreſſer. Richet ſchreibt die Wirkung des Fleiſchſaftes nicht ſo ſehr ſeiner Eigenſchaft als Nahrungsmittel zu, ſondern glaubt, daß es ſich bei ſeiner Verabreichung um eine Gewebsſaft-Therapie im engeren Sinne, um antitoxiſche Fermente ꝛc. handle. Es wurde die Wirkſamkeit dieſer Behandlung durch Thierverſuche erprobt, indem Hunde täglich 12·0 rohes Fleiſch per Kilogramm Thier erhielten, worauf ſie die Injection einer Tuberkelbacillencultur in eine Vene, ohne irgendwelchen Schaden zu nehmen, vertrugen. Auf den Menſchen übertragen, wäre eine tägliche Menge von 600—800·0 rohen Fleiſches zu dieſer Cur nöthig. Vom Myoſerum genannten Fleiſchſafte, welcher aus dem Muskelgewebe unter hohem Druck ausgepreßt wird, müßte die tägliche für einen Erwachſenen nöthige Menge aus 1000—1200·0 rohem Fleiſch gewonnen werden.

Nebenbei bemerkt iſt der Name »Zomotherapie« unrichtig gewählt, da ζωμός die Fleiſchbrühe, daher den Saft gekochten, nicht rohen Fleiſches bedeutet.

Herzfleiſchextract.

Das Herzfleiſchextract von Rindern, Kardin, von Hammond, New-York, eingeführt, wird dargeſtellt, indem 1000·0 des friſch zerhackten Herzfleiſches, das vorher in geſättigter

Borsäurelösung sorgfältig gewaschen wurde, in eine Mischung von 1200·0 Glycerin, 1000·0 bei 15·5° gesättigter Borsäurelösung und 800·0 Alkohol gebracht und in einem Porzellan- oder Glasgefäß mit gut schließendem Deckel 8 Monate bis 1 Jahr hindurch aufbewahrt werden. (Dem frischgepreßten Herzfleischsaft soll keine physiologische oder therapeutische Wirksamkeit zukommen.) Jeden Tag wird obiges Gemenge umgerührt und einem starken Drucke ausgesetzt. Nach der abgelaufenen Zeit preßt man aus und filtrirt die Flüssigkeit, das Filtrat stellt das Kardin dar, eine hellstrohgelbe Lösung von 1·07 specifischem Gewicht, welche kühl aufzubewahren ist.

Kardin wird als kräftiges Herztonicum und als schätzenswerthes Diureticum empfohlen. Es soll, zu 4·0 Erwachsenen subcutan injicirt, einen volleren Puls, vermehrte Arterienspannung und Harnmenge bewirken. Combinirt mit Cerebrin, dem Extracte der Hirnsubstanz, soll das Kardin die Herzschwäche des Alters wirksam bekämpfen.

Muskelextract.

Die Muskeln, welche bekanntlich ein Reductionsvermögen besitzen, liefern Extracte, die, subcutan injicirt, ausgesprochen giftig wirken (Bouchard, Richet). Dieselben wurden dessenungeachtet bei Myopathien medicinisch angewendet, auf welche Behandlung hin eine erhöhte Erregbarkeit der Muskeln beobachtet worden sein soll.

XVII. Mutterkuchen.

Iscovesco (La presse médic., 1898, 27. April, Nr. 36, S. 223) beobachtete, daß Hündinnen nur höchst selten von Puerperal-Infection heimgesucht werden und glaubte diese Thatsache darauf zurückführen zu können, daß diese

Thiere die Gewohnheit hätten, ihre Nachgeburt zu verzehren. Es schien dem Autor deshalb von Interesse, die medicinische Wirksamkeit der Placenta zu erproben. Zur Behandlung wurden Mutterschafe verwendet, welchen Tabletten mit je 0·25 frischer Mutterkuchensubstanz verfüttert wurden. Es kamen über 100 Fälle zur Beobachtung, welche 1. chronische Metritiden mit Hypertrophie und Katarrh des Organs ohne Läsion der Adnexe, 2. chronische Metritiden mit in Mitleidenschaft gezogenen Adnexen, 3. abnormale Uterusrückbildungen nach der Geburt betrafen. Bei 60 Fällen der ersten Reihe konnte der Verfasser nach Verabreichung von 4—6 Placenta-Tabletten eine erhebliche und schnelle Besserung aller von den Genitalorganen ausgehenden Reflexerscheinungen constatiren.

XVIII. Nebennieren.

Die Nebennieren (Glandulae suprarenales, Renes succenturiati) sind im Beginne des embryonalen Lebens größer als die Nieren, später werden sie gleich groß wie diese und erreichen im reifen Fötus nur ein Drittel, beim erwachsenen Menschen nur mehr ein Achtel der Größe der Nieren und ein Durchschnittsgewicht von je 0·25. Spielen dieselben schon bei der Entwickelung der Frucht im Mutterleibe eine bedeutende Rolle, so sind die Aufgaben, welche dieselben im Organismus des Erwachsenen zu erfüllen haben, keineswegs auf das Maß der Nebensächlichkeit herabgedrückt. Zahlreiche physiologische Untersuchungen, welche in den letzten Jahren angestellt wurden, lassen keinen Zweifel darüber, daß die Thätigkeit dieser verhältnißmäßig kleinen Drüsen als eine wesentliche für das Wohlsein des Gesammtorganismus angesehen werden müsse. So sahen Abelous und Langlois bei Fröschen und Meerschweinchen, welchen die Nebennieren exstirpirt worden waren, den Tod unter Convulsionen ein-

treten, und durch den theilweisen Ausfall ihres Functionirens bei Erkrankungen, von welchen die Nebennieren allerdings ziemlich selten heimgesucht werden, kann man das Auftreten specifischer Störungen des Gesammtorganismus beobachten, gleichwie auch beim Ausschalten anderer lebenswichtiger Drüsen eigenartige Alterationen beobachtet werden können. Auld (British medical Journal, 1899, I., Nr. 1327) exstirpirte Katzen und Hunden zunächst die eine Nebenniere und entfernte nach 2 Monaten auch die restirende. 24—36 Stunden nach dem letzteren Eingriffe gingen die Thiere zu Grunde und bei der Section fand man Thymus und Milz deutlich vergrößert. Erstere scheint die Function der Nebenniere zu übernehmen, die Hypertrophie der letzteren scheint auf eine Steigerung des hämolytischen Vermögens zu deuten.

Unter den Gelehrten herrscht noch nicht Uebereinstimmung darüber, worin die Functionen der Nebennieren bestehen. Nach der einen Theorie sieht man die Nebennieren als Excretionsorgane an, die gewisse, dem Kurare in der Giftwirkung ähnliche, im Kreislauf sich stets erneuernde Producte zu neutralisiren und besonders die bei der Muskelthätigkeit gebildeten Auswurfsstoffe zu zerstören haben (Dubois), wodurch der physiologische Tonus des gesammten Muskelgewebes, insbesondere des Herzens und der Gefäße erhalten bleibt. Ist ihr Wirken nach dieser Richtung hin ein unvollständiges, so sammeln sich die giftigen Producte in den Muskeln an, woraus die hochgradige Ermüdung und Schwäche, welche bei Morbus Addisonii auftreten, leicht zu erklären wären. Nach Charrin und Dubois kömmt den Nebennieren auch eine bedeutende Rolle bei der Bekämpfung jener Intoxicationen zu, welche durch Bakterienthätigkeit erzeugt werden.

Nach der Secretionstheorie hingegen erzeugen die Nebennieren eine zur Förderung des Organismus nothwendige Substanz, die in die Gewebe, das Blut ꝛc. übertritt. In normalem Zustande enthalten die Nebennieren stets eine relativ beträchtliche Menge von Neurin, einem höchst giftigen Ptomaïn, welches, bei der Fleischfäulniß entstehend, auch im Harn von an

Morbus Addisonii Leidenden aufgefunden wurde. Nach der einen Ansicht nun obliegt den Nebennieren die Aufgabe, die Wirkungen dieses Giftstoffes unschädlich zu machen oder ihn zu zerstören, nach der anderen Ansicht ist das Neurin selbst das giftige Agens der Nebennieren. Gegenwärtig hat diejenige Ansicht die meiste Geltung, daß die Nebennieren als entgiftende Organe zu functioniren haben, und sie wird durch die Versuche Boinet's bekräftigt, welcher zeigte, daß das Blut und die Muskeln von Ratten, welchen diese Drüsen exstirpirt worden waren, giftige Eigenschaften besitzen. Die Nebennieren haben überdies wohl auch die Aufgabe, Material zur Blutbildung zu liefern.

Außer Neurin wurden in den Nebennieren von bekannten Körpern noch Xanthin, 1-Methylxanthin, Hypoxanthin, und mit Wahrscheinlichkeit Adenin und Epiguanin nachgewiesen. Die Nebennieren enthalten ferner 0·0003048 Procent Jod. Bei innerlicher Darreichung der Glandulae suprarenales (mögen sie nun als solche in frischem oder getrocknetem Zustande oder in Form eines Extractes zur Anwendung kommen, das mit Hilfe von Wasser oder von Weingeist oder endlich von Glycerin hergestellt sein kann) macht sich nach Schäfer, Oliver, Moore und Nabarro (The Journ. of Physiolog., 1895, Bd. 18, Nr. 6, S. 230) eine sehr starke Verengerung der Arterien geltend, während in gleichem Maße der Blutdruck eine rapide Verstärkung erfährt. Nachdem dies auch statthat, wenn das Rückenmark ausgeschaltet ist, muß man annehmen, daß die Angriffspunkte der solcherart wirkenden Substanz in der Peripherie liegen. Diese Blutdruckerhöhung wird nach dem Durchschneiden der Vagi noch größer. Weiter wirkt das Nebennierenextract in sehr energischer Weise erregend auf die motorischen Ganglien des Herzens ein (Gottlieb, Archiv für experim. Pathol. und Pharm., 1896, Heft 1 und 2). Aus von Cyon's Versuchen (Archiv für die gesammte Physiologie, 1898, Bd. 72) ergiebt sich, daß das Nebennierenextract in hohem Grade erregend auf das sympathische Nervensystem des Herzens und der Gefäße (Accelerantes

und Vasoconstrictores) einwirke, dagegen die regulatorischen Nerven dieser Organe, den Vagus und Depressor lähme, welch letztere Wirkungsweise von Fenyvessy (Orvosi Hétilap, 1898, 10. December) nicht bestätigt werden konnte, nachdem dieser feststellte, daß während der Blutdruckerhöhung eine Reizung und nicht eine Lähmung des Nervus vagus statthabe. Das Auftreten eben dieser Vagus-Lähmung ist schon als ein Vergiftungssymptom centralen Ursprungs zu betrachten. Die Nebennierenpräparate contrahiren vorübergehend aber sehr intensiv die Blutgefäße der Conjunctiva und bewirken auf allen Schleimhäuten, deren Blutgefäße ebenfalls zusammengezogen werden, eine stundenlang andauernde Anästhesie, die jedoch an Stärke mit der durch Cocaïn hervorgerufenen nicht zu vergleichen ist. Nach dem Durchschneiden der Vagi werden die Contractionen des Herzmuskels beschleunigt und verstärkt. Nach dem Einnehmen von Nebennierensubstanz wird die Athmung matter, Brown-Séquard und seine Schüler beobachteten auch verstärkte Diurese. Widal und Nobécourt fanden, daß die Nebennieren zu Nicotin in antitoxischem Verhältnisse stehen. Nach den Studien Gürber's (Münchener medicinische Wochenschrift, 1897, Nr. 27, S. 751) unterliegt es keinem Zweifel, daß in den Nebennieren nicht eine, sondern mindestens zwei wirksame Substanzen vorhanden sind. Dieser Forscher erhielt einen den Blutdruck steigernden Körper in krystallisirtem Zustande und konnte ferner einen zweiten Stoff isoliren, welcher den Blutdruck herabsetzt. Die Wirksamkeit der ersteren Substanz wird, wie Langlois nachwies (Semaine médicale, 1897, Nr. 9, S. 70 und Nr. 26, S. 209), durch Oxydationsmittel vernichtet. Der Sitz der wirksamen Stoffe soll nach Untersuchungen Swale Vincent's (La presse médicale, 1897, Nr. 104, S. 367) in der Marksubstanz sich befinden, die Rinde erweist sich nach diesem Autor als völlig wirkungslos. Dementgegen fand Myers (Klinisch-therapeutische Wochenschrift, 1898, Nr. 18, S. 708), daß der Rindensubstanz die Fähigkeit innewohne, Schlangengift zu neutralisiren. In der Medulla wies er

ein den Gerbstoffen nahestehendes Chromogen sowie einen dem Piperidin verwandten Körper nach, der, entsprechend Moore's (Journal of Physiology, 1897, Vol. XXI., Nr. 4 und 5) und Velich's (Wiener klinische Rundschau, 1898, Nr. 33—36) Untersuchungen, mit diesem keineswegs identificirt werden kann. Den einen der wirksamen Körper hielt Marino Zucco (Arch. biolog. ital., 1894, S. 437) für identisch mit Neurin, Mühlmann (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1896, 25. Juni) glaubte ihn für Brenzcatechin ansprechen zu können. Gourfin konnte aus den Nebennieren eine für das Centralnervensystem sich als toxisch erweisende Substanz gewinnen (Rev. méd. de la Suisse Romande, 1895, Nr. 10), die in Alkohol sich löst und durch Hitze nicht zerstört wird. Fränkel schrieb die blutdruckerregende Wirkung der Nebennieren dem von ihm entdeckten Sphygmogenin zu (Wiener medic. Presse, 1896, Nr. 11). v. Fürth stellte aus den Nebennieren einen Stoff, das »Suprarenin« dar, welchen er als hydrirtes Dioxypyridin erkannte und den Gerhardt auf seine Wirkung prüfte (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1899, Nr. 40, Ver.-Beil. Nr. 38, S. 230). Nach intravenöser Injection von $^1/_5$ Mgr. dieses Körpers stieg der arterielle Druck, welche Wirkung durch directe Beeinflußung der Gefäßmuskeln, zum geringen Theil durch Steigerung der Herzarbeit herbeigeführt wurde (nach Gottlieb ist das Herz der Angriffspunkt der Wirkung der Nebennierensubstanz). Ausgenommen von dieser allgemeinen Gefäßcontraction sind der kleine Kreislauf sowie die Hirngefäße. Aus den Versuchen Murray's, welcher mit $5^1/_2$ Mgr. der getrockneten Nebennierensubstanz bei einem 10 Kgr. schweren Hunde eine beträchtliche Wirkung auf Arterien und Herz hervorrufen konnte sowie aus den eben angeführten Beobachtungen Gerhardt's geht zur Genüge hervor, daß das physiologische Agens der Nebennieren an Activität den meisten bekannten wirksamen Principien weitaus überlegen sei. Abel endlich entdeckte in der Nebennierensubstanz einen unbeständigen, basischen Körper, welchen er Epinephrin (s. S. 327) nannte, dessen Benzoylverbindung in

Form von Salzen eine langanhaltende Blutdrucksteigerung hervorzurufen vermag.

Diese hervorragenden, den Nebennieren eigenthümlichen Eigenschaften von chemischer und physiologischer Wirksamkeit wurden seit einigen Jahren auf therapeutischem Gebiete in ausgiebiger Weise zu verwerthen gesucht. Zuerst zog man die Nebennieren bei der Addison'schen Krankheit in Anwendung und erzielte damit in den meisten Fällen ermunternde Erfolge. So sahen solche Oliver (Brit. med. Journ., 1895, II., S. 635), Sansom (l. c., S. 1235), Lloyd Jones (l. c., S. 483), ferner Gley, Dupaigne, Huchard, Langlois, Abelous, Béclère, Spillmann, Cybulski, Szymonowicz, W. H. Bates, Kinnicutt, Cabot, Sydney Ringer und Arth. Pear, Francis, Osler, Suckling, Martin u. A. Nach Béclère's Ansicht ist die Wirksamkeit der Nebennierenmedication darin begründet, daß sie eine compensatorische Hypertrophie jener Theile des Nierenparenchyms begünstige, welche von der Addison'schen Krankheit noch nicht ergriffen sind. Andere Autoren, wie Parkinson Turney, Queire, Pickardt sprechen den Nebennieren jede Wirkung bei der vorgenannten Krankheit ab. Rendu (Soc. des hôp., 1899, 24. Februar) reichte einem Patienten, der an Morbus Addisonii litt, täglich eine frische Nebenniere vom Kalb im Gewichte von 10—12·0. Bereits am zweiten Tage stellten sich Unbehagen, Dysurie ein, der Harn war stark eiweißhaltig. Nach achttägiger Behandlung starb der Kranke plötzlich. Die gewöhnliche Dosirung wurde in diesem Falle um ein Bedeutendes überschritten.

Als Herzstimulans ist das Nebennierenextract [s. Extractum suprarenale haemostaticum siccum (Merck)] bei Collaps, Nervenshok und drohendem Chloroformtod von großem Werthe. Mankowski (Wiener medicinische Presse, 1897, Nr. 46) empfiehlt, bei jeder Chloroformnarcose ein durch Auskochen frisch dargestelltes Nebennierenextract bereit zu halten, um bei drohender Gefahr sofort eine intravenöse Einspritzung machen zu können; 1—2·0 einer einprocentigen

Lösung des Extractes sollen schon einen steigernden Einfluß auf Athmung, Blutdruck und Herzthätigkeit ausüben (daneben haben gleichzeitig Massage der Herzgegend, sowie Kochsalzeingießungen unter die Haut stattzufinden). Die gleiche Anregung, die Nebennieren bei Chloroformsynkope anzuwenden, gaben auch Podwyssotzky, Gottlieb, Biedl u. A.

Die interessante Thatsache, daß ein frisch bereitetes, wässeriges, 1procentiges Extract der Nebennieren, das auf die Conjunctiva geträufelt wurde, eine vorübergehende, aber intensive Contraction der Blutgefäße erzeuge, stellte W. H. Bates fest (Med. Journ., 1896, New-York, 16. Mai; Med. Record, 1898, 8. October). Er wandte eine Lösung an, die er aus 0·60 getrockneter Nebennierensubstanz durch Mischen mit 7·50 Wasser und durch Filtriren sich stets frisch bereitete, da sie nur in diesem Zustande die gefäßcontrahirende Fähigkeit besitzt. Diese 1procentige Extractlösung entfaltet bei allen Schleimhautentzündungen sehr gute anti-congestionelle Wirkungen, ist also nicht nur bei Conjunctivitis, Iritis, Keratitis, Glaucom, Trachom ꝛc., sondern auch bei Rhinitis, Otitis, Laryngitis, Pharyngitis ꝛc. anwendbar.

H. L. Swain (New-York med. Journ., 24. December, 1898) bestätigte die Erfahrungen Bates' in vollem Umfange. Er bediente sich zu seinen Versuchen eines aus 0·6—1·25 der getrockneten und gepulverten Nebennieren des Schafes durch Zugabe von 2·0 Wasser und durch nachherige Filtration erhaltenen Extractes, welchem zur besseren Haltbarkeit etwas Alkohol zugesetzt wurde. Das Extract wirkt nach ihm am besten bei acuten Congestionszuständen der Schleimhäute, doch bildet es auch bei chronischen, besonders ödematösen Schleimhautentzündungen ein wirksames Hilfsmittel für andere therapeutische Maßnahmen. Das vorher applicirte Nebennierenextract erhöht die locale Wirkung des danach angewandten Medicamentes.

Königstein erklärt das Nebennierenextract für ein anämisirendes Mittel κατ' ἐξοχήν (Wiener medic. Presse, 1897, Nr. 27, S. 857) und wendet es neuestens (Wiener medic. Blätter, 1898,

Nr. 8), ebenso wie Hallot (Rev. intern. de Med. et. Chirurg., 1898, S. 179) bei Keratitis vascularis parenchymatosa, bei functioneller Hyperämie der Conjunctiva bei Ueberanstrengung der Augen, bei Frühjahrskatarrh an. Die Nebennierenextractlösung Bates' vermag oft einen sicheren, differential-diagnostischen Anhalt zu gewähren, so z. B. bei Schwerhörigkeit. Bessert sich diese nämlich bei der Anwendung, so ist dies das Zeichen einer vorhandenen entzündlichen Affection und die begonnene Behandlung erscheint aussichtsvoll. Die Lösung bewährt sich ferner bei entzündlichen Stricturen der Nase, des Oesophagus und der Urethra. Bei Anwendung der Nebennieren findet keine Angewöhnung statt, es treten weder Reizungs- noch Congestionszustände auf. Bei Application in das Auge wird die Pupille weder erweitert noch contrahirt. Nach Königstein jedoch (l. c.) erweitert eine 10procentige wässerige Lösung des Extractum suprarenale haemostaticum Merck die Lidspalte ein wenig und eine energische Einträufelung ruft auch Pupillenerweiterung hervor. Das Extract erwies sich als sehr geeignet, bei fast unblutigen Augenoperationen, wie Iridektomie ꝛc. vor der Application von Cocaïn angewandt zu werden. Es konnten hierdurch auch entzündete, hyperämische Partien vollständig anämisirt, und durch die sodann folgende Cocaïnanwendung anästhesirt werden (Dor, Semaine méd., 1896, Nr. 36; Darier, Annal. d'Oculist., 1896, September; Sargnon, Lyon méd., 1898, 2. October; Hallot, Thèse de Paris, 1898, d. Revue internat. de Médec. et Chir., 1898, 25. Mai, S. 178). In gleicher Weise fand das Nebennierenextract in der Nasenchirurgie, einerseits prophylaktisch zur Hintanhaltung primärer und secundärer Hämorrhagien (Barraud), andererseits zur Unterstützung der Cocaïnanästhesie Anwendung.

Als kräftiges Hämostaticum bewährte es sich Lermitte (Brit. med. Journ., 25. Februar 1899), welcher dasselbe zur Stillung einer abundanten, habituellen Epistaxis bei einem skrophulösen Knaben mit Erfolg anwendete [Einführung von Wattetampons, die mit 5procentiger Cocaïn-

lösung getränkt sind, in die Nasenöffnungen und Belassen durch 5 Minuten, hierauf (für ebenso lange Zeit) Einlegen von Tampons, die mit concentrirter, 0·30 des wässerigen Nebennierenextractes enthaltender Borsäurelösung getränkt waren]. Nach der ersten Application Stehen der Blutung.

Biedl erzielte mit dem intravenös applicirten Extracte bei Schleimhautblutungen und Uterushämorrhagien gute Erfolge. Nach seinen Beobachtungen wird die Contraction der kleinsten Gefäße und Capillaren durch Einwirkung auf die Muskeln und peripheren Ganglien herbeigeführt, während größere Gefäße erweitert werden. Das Resultat der beiden Wirkungen ist die Steigerung des Blutdruckes. Es möge hier noch die Mittheilung Platz finden, daß in der Litteratur einige Fälle (Augagneur, Courmont, Jaboulay) angeführt sind, in welchen durch subcutane Application der Nebennierensubstanz des Hundes, nach Temperatursteigerung Schwäche und Verlangsamung des Pulses und Collaps, binnen 24 Stunden der Tod erfolgte. Boinet (Wiener medicinische Presse, 1900, Nr. 17, S. 789) beobachtete nach Darreichung von Nebennierensubstanz nervöse Reizbarkeit und heftigen, allgemeinen Tremor der oberen Extremitäten.

Intern genommen waren Nebennierenpräparate, außer bei Morbus Addisonii, wirksam bei perniciöser Anämie, bei Morbus Basedowii, Diabetes insipidus, bei cyklischer Albuminurie, Menopause, bei Herzschwäche und Klappenfehlern, besonders bei Mitralstenose. In letzterem Falle ist jedoch die intravenöse Application der subcutanen und noch mehr der per os vorzuziehen.

Clark (British medical Journal, 1895, S. 1086) berichtet über eine 39jährige, an Diabetes leidende Frau, welche täglich eine halbe Nebenniere auf Brot gestrichen erhielt. Die tägliche Harnabsonderung von 18 Liter sank unter dieser Behandlung auf $1^1/_2$ Liter und der Kräftezustand wurde erheblich gebessert. Beim Aussetzen des Mittels jedoch nahm die Harnmenge wieder zu und es stellte sich sofort wieder der Durst und das Schwächegefühl ein.

Solis-Cohen (Philad. med. Journ., 1898, 13. August) konnte durch Verabreichung von täglich 5 Tabletten à 0·30 der getrockneten Drüsen die quälenden Erscheinungen des Schnupfens bei Heufieber vollständig bannen. Derselbe Autor behandelte Morbus Basedowii durch combinirte Darreichung von Thymus- und Nebennierensubstanz mit günstigem Erfolge (Dosirung: zu Beginn 0·30 Nebennierensubstanz und ebensoviel Thymussubstanz, dann allmählich steigend auf je 2·0 pro die).

Stöltzner gelang es, durch innerliche Verabreichung von Nebennierensubstanz in Form der sogenannten Rachitoltabletten (siehe S. 330) bei Rachitis der Kinder wesentliche Erfolge zu erzielen.

Die Nebennieren kommen getrocknet entweder in Pulverform oder in Gestalt von Tabletten zur Anwendung, deren jede 0·20, 0·30 oder 0·50 des getrockneten Organs enthält (Merck; Hoffmann, La Roche & Co. ɔc.).

Die »Tabloids« der Firma Burroughs Wellcome & Co., London, sind 5 Grains = 0·324 schwer. Von diesen Tabletten werden täglich 2—3 Stück stets eine Stunde nach den Mahlzeiten genommen, bei Diabetes läßt man höhere Gaben (von 0·50) 3mal täglich einnehmen.

Aus den Nebennieren werden außerdem die folgenden Präparate dargestellt: Extractum suprarenale haemostaticum siccum (s. d.) (nach Bates' Vorschrift); und Oposuprarenalin (s. d.), beide von Merck.

Supradin (s. d), von Hoffmann-La Roche & Co.

Suprarenaden (s. d.), von Knoll & Co.

Atrabilin (s. d.), nach Wolffberg.

Soloids suprarenal gland Compound, Burroughs Wellcome & Co., jedes Stück $^1/_2$ Grain = 0·032 von Nebennierenextract enthaltend, für den äußerlichen Gebrauch bestimmt. Ein Tropfen der 1procentigen Lösung dieses Extractes verursacht binnen 30 oder 40 Secunden eine energische Zusammenziehung der Blutgefäße der Conjunctiva, auch der entzündeten, während 50procentige Lösungen, auf Wattetampons applicirt, die kräftigsten Wirkungen der

Contraction und Einschrumpfung erzeugen. Bei der Anwendung des Nebennierenextractes in Verbindung mit Cocaïn zur Ausführung fast unblutiger und schmerzloser Operationen nimmt man gewöhnlich doppelt soviel vom Extracte wie vom Cocaïn, und zwar für Ohren und Larynx 20—40procentige Extractlösungen, für Nase und Pharynx 10—20procentige Solutionen.

Atrabilin.

Dieses aus den Nebennieren dargestellte, haltbare Präparat bildet eine hellgelbe, leicht opalisirende Flüssigkeit von fleischextractähnlichem Geruch, in welcher nach längerem Stehen sich ein ganz geringer, graulicher Niederschlag in Flocken absetzt, der übrigens bedeutungslos ist. Das Mittel kam in 20procentiger Verdünnung und ungemischt zur Verwendung. Es bringt nach Wolffberg (Wochenschrift für Therapie und Hygiene des Auges, 1899, Nr. 40) mit Ausnahme der Mydriase und Anästhesie alle Symptome, welche das Cocaïn erzeugt, in unvergleichlich stärkerem Grade hervor; so ist vor allem die Ischämie nicht auf die oberflächlichen conjunctivalen Gefäße beschränkt, sondern sie erstreckt sich auch auf die gröberen und tiefer gelegenen, auf die eigentlichen Ciliargefäße. Indicirt ist das Präparat bei tiefer Ciliarinjection (Iritis, Cyklitis, Episkleritis ꝛc.), bei functioneller Hyperämie (durch Ueberanstrengung, Weinen hervorgerufen).

Man verschreibt:

Rp. Atrabilini 2·0,
Acid. borici 0·50,
Aq. dest. (vel Aq. Ros.) 10·0.
s. Augentropfen.

Epinephrin.

Diese in freiem Zustande nicht beständige, alkaloidähnliche Base wurde von John J. Abel aus dem

wässerigen Auszuge der Nebennieren als Benzoylverbindung abgeschieden (Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 28, S. 318), und ihr die Formel $C_{17}H_{15}NO_4$ zugeschrieben. Wahrscheinlich stellt dieselbe einen Abkömmling des Pyrrols oder Scatols dar. Die Salze, welche mit Hilfe der Benzoylverbindung dargestellt wurden, sind gut haltbar und verursachen, in den Kreislauf gebracht, eine langandauernde Steigerung des Blutdruckes. Sie erregen zuerst, dann lähmen sie die Athmung, indem sie auf die Centren wirken, das Herz erfährt erst als letztes und nach Darreichung weiterer Gaben eine Lähmung. Bei weitaus höheren Gaben, als die zur Erzielung einer physiologischen Wirkung nöthigen, erfolgt sodann letaler Ausgang. Bei längerem Aufbewahren der trockenen Salze büßen dieselben ihr Löslichkeitsvermögen zum größten Theile ein, wodurch ihre therapeutische Verwendung unmöglich wird.

Wird Epinephrin mit verdünnten Alkalien behandelt, so liefert es einen Farbstoff, der vielleicht mit dem Pigmente identisch ist, welches sich bei Morbus Addisonii in der Haut ablagert.

Extractum Glandularum suprarenalium.

Die Darstellung dieses Extractes erfolgt nach Stuart in folgender Weise: Man zerreibt jede Drüse mit soviel Glycerin und $^1/_2$procentigem Carbolwasser, daß schließlich 3·7 Cbcm. Flüssigkeit erhalten werden. Diese Extractlösung wird in der Gabe von 10 Tropfen subcutan bei Morbus Addisonii und den unter Nebennieren angegebenen Indicationen angewendet.

Extractum suprarenale haemostaticum siccum.

Das wässerige Nebennierenextract von Merck, Darmstadt, wird nach der Vorschrift W. H. Bates' (New-York medical Journal, 1896, 16. Mai) in folgender Weise dargestellt: Das Pulver der getrockneten Nebennieren von

Schafen wird in kaltes Wasser geschüttet und darin wenige Minuten belassen. Die Flüssigkeit wird sodann filtrirt und bei einer 40·5° nicht übersteigenden Wärme zur Trockene gebracht. Der Rückstand stellt das wässerige Nebennierenextract dar. 16 Unzen (amerikanisch) der frischen Drüsen oder 8 Unzen der getrockneten, gepulverten Organe liefern 1 Unze obigen Extractes. Da 1 Unze (amerikanisch) = 31·103 des Decimalgewichtes entspricht, so liefert $^1/_2$ Kgr. der frischen oder $^1/_4$ Kgr. der getrockneten, gepulverten Drüsen abgerundet 30·0 des Extractes. Dieses bildet braune, voluminöse, schollige Partikeln, welche in Wasser trübe löslich sind. Zum Gebrauche wird das Extract, je nach der beabsichtigten Concentration, mit der gleichen oder einer größeren Gewichtsmenge destillirten Wassers verrieben und die resultirende, trübe Lösung ohne weiteres verwendet.

Bates bezeichnet in seiner Abhandlung über die Wirkungen dieses Präparates dasselbe als ein mächtiges Adstringens und Hämostaticum (s. S. 323 u. 324). Da es eine dem Haushalte des Organismus nicht fremde Substanz ist, erklärt sich dessen vollkommene Unschädlichkeit auch bei lang fortgesetztem Gebrauche.

Man wendet das Nebennierenextract in 1—10—50procentiger Lösung zu Einträufelungen, Pinselungen, Douchen, Spray's, Tamponaden, Injectionen 2c. an.

Die Lösung des Extractes kann, ohne an Wirksamkeit einzubüßen, sterilisirt werden.

Glandulae suprarenales siccatae pulverizatae.

Merck bereitet die getrocknete, gepulverte Nebennierensubstanz aus den Nebennieren frisch getödteter Rinder und Schafe in der Art, daß ein Theil des Trockenpräparates etwa 5 Theilen des frischen Organs entspricht.

Man wendet die gepulverte Nebenniere, deren wirksame Principien durch Pepsin-Salzsäure nicht zerstört werden, am besten per os an, und zwar giebt man das Mittel entweder in Pulverform oder in Gestalt von Tabletten, die

je 0·20 der getrockneten Drüse enthalten. Die Dosis beträgt täglich 2—3mal 0·20, eine Stunde nach den Mahlzeiten zu nehmen. Diabetes verlangt täglich 3malige Gaben von 0·50.

Oposuprarenalinum.

Dieses von Merck nach Poehl's Angabe bereitete Präparat wird zu 0·20—0·40 pro dosi, 0·40—0·80 pro die angewendet.

Rachitol-Tabletten.

Diese Arzneiform wird nach Angabe Stoeltzner's von E. Merck, Darmstadt, aus Nebennieren derart bereitet, daß jede Tablette 0·005 Nebennierensubstanz enthält. Das Präparat erweist sich nach Versuchen Stoeltzner's (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1899, Nr. 37) bei Rachitis der Kinder als außerordentlich wirksam. Durch 1—2wöchentliche Medication werden das Allgemeinbefinden, die Unruhe, Schweiße, und namentlich die Kraniotabes ausgezeichnet beeinflußt. Die Zähne brechen leichter durch, die Kinder erlernen schneller das Sitzen, Stehen und Laufen, die Weichheit des Thorax verschwindet oft so schnell nach der Einleitung der Behandlung, daß an dem causalen Zusammenhange nicht wohl gezweifelt werden kann.

Stoeltzner und Salge (Berliner klinische Wochenschrift, 1900, Nr. 18) fanden in den Knochen der mit Rachitoltabletten gefütterten, rachitischen Kinder Krystalle, welche ihrem Aeußeren nach, von Sperminkrystallen nicht zu unterscheiden waren.

Neter konnte nach einer Mittheilung Neumann's (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1900, Nr. 36, Litt.-Beil. Nr. 35) die Resultate Stoeltzner's bei Rachitis der Kinder nicht bestätigen.

Die Tabletten sollen nicht gelöst und nicht auf nüchternen Magen gegeben werden. Stoeltzner stellt folgende Tabelle über die Anzahl der zu nehmenden Tabletten, welche sich nach dem Körpergewicht richtet, auf:

Kinder von Kilogramm Gewicht	Während der ersten Woche der Behandlung	Von der zweiten Woche an:	Sie sollen auf keinen Fall mehr bekommen als:
unter 5 Kgr.	täglich 1 Stück	täglich 2 Stück	täglich 2 Stück
von 5 »	» 2 »	» 2—3 »	» 3 »
» 6 »	» 2 »	» 3 »	» 4 »
» 7 »	» 2 »	» 3—4 »	» 5 »
» 8 »	» 3 »	» 4 »	» 5 »
» 9 »	» 3 »	» 4—5 »	» 6 »
» 10 »	» 3 »	» 5 »	» 7 »
über 10 »	» 4 »	» 5—6 »	» 7 »

Supradin.

Dieses Trockenpräparat der Firma Hoffmann, La Roche & Cie., Basel, wird aus den Nebennieren nach dem gleichen, zum Patent angemeldeten Verfahren, welches bei Aiodin (s. S. 367) angegeben ist, in der Ausbeute von 2 Procent gewonnen und bildet ein röthliches, fast geruch- und geschmackloses Pulver, welches 0·01524 Procent Jod enthält, 0·89 Procent Verbrennungsrückstand hinterläßt und als unbegrenzt haltbares und stets gleich zusammengesetztes Product in Form von Tabletten (3mal täglich 2 Stück) therapeutisch verwendet wird.

Suprarenadēn.

Knoll & Co., Ludwigshafen a. Rh., stellen das Suprarenadēn aus den präparirten Nebennieren in ähnlicher Weise wie das Thyradēn (s. S. 376) aus der Schilddrüse dar. Es bildet ein dunkles, grauliches Pulver von fadem, hinterher brennendem Geschmack und schwachem Geruch.

XIX. Nebenschilddrüsen.

Gley beschäftigte sich als Erster damit, die Rolle zu ermitteln, welche die sogenannten Nebenschilddrüsen im Organismus spielen. Er glaubte, daß dieselben als Ersatz für die Schilddrüse eintreten können. Nach den Untersuchungen von Vassale und Generali, Thiroloix, Langlois u. A. scheint es indessen festzustehen, daß man diesen Drüsen eine vornehmlich antitoxische Rolle zusprechen müsse, während die Secrete der Thyreoidea speciell auf trophische Vorgänge einwirken. Der Ausfall der Nebenschilddrüsenfunction ruft nämlich Tachykardie, Krämpfe, Dyspnöe, oft auch tödtliche tetanische Erscheinungen hervor. Wird dagegen die Schilddrüsenfunction künstlich behindert, wobei man Sorge trägt, daß die Nebenschilddrüsenfunction ungehindert fortbestehen kann, so treten nur schwache Krämpfe auf, während hauptsächlich die Stoffwechselvorgänge eine Einschränkung erfahren, indem die Temperatur sinkt und die Erscheinungen der thyreopriven Kachexie sich ausbilden. Die Beobachtung starker Krämpfe ꝛc. nach dem Abtragen der Schilddrüsen, welche von verschiedenen Forschern gemacht wurde, wird mit großer Wahrscheinlichkeit darauf zurückzuführen sein, daß unbeabsichtigterweise gleichzeitig mit den Schilddrüsen auch die Nebenschilddrüsen entfernt wurden. Daß obige Ansicht von den verschiedenen Functionen der Schilddrüse und Nebenschilddrüse die richtige sei, scheinen die Versuche Moussu's mit thyreoidektomirten Hunden (welchen vielleicht auch die Nebenschilddrüsen genommen worden waren) zu bestätigen. Dieser Forscher konnte nämlich die heftigen Krämpfeerscheinungen mit subcutanen oder besser mit intravenösen Injectionen des Extractes aus 12—20 Nebenschilddrüsen rasch zum Verschwinden bringen, während das Thyreoideaextract sich hiergegen als unwirksam erwies.

Von Moussu wurden die Nebenschilddrüsen in einem Fall von Morbus Basedowii verabreicht (Soc. de Biolog.,

1899, 25. März). Nach einmonatlicher Cur wurde eine beträchtliche Verminderung der Tachykardie und des Exophthalmus, sowie Besserung des Allgemeinbefindens erzielt. Nach Aussetzen dieser Medication verschlimmerten sich alle Krankheitssymptome, um mit der wiederbegonnenen Darreichung aufs neue nachzulassen.

Charrin konnte bei 3 Myxödematösen, welche durch vorgängige Behandlung mit Schilddrüsensubstanz gebessert worden waren, durch Darreichung von Nebenschilddrüsenextract keinen Erfolg erzielen.

XX. Nieren.

Die Nieren, Renes, sind Drüsen, welchen bekanntlich die Absonderung des Harns aus dem Blute obliegt, einer Flüssigkeit, in welcher gewisse, für den Körper nicht mehr brauchbare Stoffe, die wasserlöslichen Producte der regressiven Metamorphose enthalten sind. Die Thätigkeit, welche die Nieren bei dem Vorgange der Harnabsonderung entfalten, ist zum mindesten eine dreifache: es wird erstens Wasser ausgeschieden, zweitens ein Theil desselben wieder resorbirt und drittens eine selective Wirkung ausgeübt, indem nur bestimmten Stoffen der Uebertritt in die ausgeschiedene Flüssigkeit gestattet ist, während andere lebenswichtige Substanzen nicht übergehen können. Diese Processe spielen sich in den Nierenzellen ab, u. zw. werden dieselben von C. Ludwig für einen physikalischen, rein mechanischen Vorgang, für eine Filtrirung und Diffusion gehalten, während Heidenhain annimmt, daß dieser Vorgang an die Thätigkeit der lebenden Zellen gebunden sei. Zur Aufklärung dieser Frage unternahm Abeles (Monatshefte für Chemie ꝛc., 1883, April, S. 325 ff.) mehrere Versuche, welche die Secretion aus der überlebenden, durchbluteten Niere betrafen. Es ergab sich, daß die letztere im Stande sei, ein harnähnliches

Extract zu liefern, in welchem krystalloide Substanzen in relativ größerer Menge sich finden, als im durchgeleiteten Blute. Damit jedoch diese Excretion vor sich gehen könne, ist es unumgänglich nothwendig, daß im Blute eine die Ex- und Secretionszellen der Nieren zu ihrer specifischen Thätigkeit anregende Substanz, der Harnstoff, anwesend sei. Diese Resultate würden daher die oben ausgesprochene Ansicht Heidenhain's unterstützen. Abeles machte ferner die Beobachtung, daß der Zusatz von Harnstoff den Blutstrom beschleunige, indem die Blutbahn entweder durch Lähmung der Vasoconstrictoren oder durch Reizung der Dilatatoren erweitert wird. Ein weiterer Versuch zeigte diesem Forscher, daß in der Niere, ebenso wie in ihr kein Harnstoff erzeugt werde (Schröder, Arch. f. exper. Pathol. u. Pharmac., Bd. VI, S. 233 ff.), auch nicht aus Harnstoff und Glycocoll synthetisch Harnsäure gebildet werden könne. Mit diesem letzteren Resultate in Widerspruch stehen jedoch die Versuche Schmiedeberg's und Bunge's (Jahresbericht über die Fortschritte der Chemie, Gießen, 1876, S. 66), welche Autoren Hippursäure (Benzoylglycocoll) wohl nicht mit Hilfe von Nierenextract, so doch mittelst frisch zerstückelter Drüse aus den Componenten bilden konnten, sowie die Ergebnisse Koch's (Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie, 1879, S. 314), nach welchen bei wiederholtem Durchleiten der gemischten Lösungen von Glycocoll und Natriumbenzoat mit Blut durch eine auspräparirte Hundeniere gleichfalls Hippursäure erhalten wurde. Da nach den Beobachtungen von Jaarsveld und Stokvis (Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie, 1879, S. 356) die Fähigkeit des menschlichen Organismus, Benzoesäure in Hippursäure umzuwandeln, aufgehoben oder gestört erscheint, wenn eine Nierenaffection vorhanden ist, so ist die Vermuthung gerechtfertigt, daß man den Nieren neben der excretorischen Function, Harnstoff und Harnsäure, wie sie beide fertig vom Blutstrom in diese Drüsen geleitet werden, auszuscheiden, auch eine innere Secretion zuschreiben könne, eine Annahme, die besonders durch folgende Beobachtungen hervorgerufen wurde.

Brown-Séquard fand, daß Thiere, welchen man die zwei Ureteren unterbunden hatte, so daß der Urinabfluß vollständig gehemmt war, doppelt solange lebten, wie solche, welchen beide Nieren exstirpirt worden waren. Er beobachtete ferner, daß nephrektomirte Thiere durch Behandlung mit Nierensubstanz kurze Zeit am Leben erhalten werden konnten. Diese Ergebnisse wurden durch die Versuche Albarran's und Meyer's bestätigt. Die demnach den Nieren zugeschriebene Function einer inneren Absonderung könnte entweder eine gegen im Organismus erzeugte schädliche Substanzen oder gegen die in den Organismus eindringenden Mikroorganismen und deren Gifte gerichtete sein (nachdem Thiere, bei welchen versuchsweise die Niere entfernt wurde, sich weniger widerstandsfähig gegen den Pneumococcus, Tetanusbacillus, gegen Bleiintoxication ꝛc. erwiesen) oder sie könnte die allgemeinen Ernährungsvorgänge beeinflussen, indem sie Ausscheidungsprocesse behindert und die Assimilation begünstigt. Für letztere Auffassung spräche der Umstand, daß mit Nierenläsionen häufig eine beträchtliche Alteration des allgemeinen Ernährungszustandes verbunden ist, obzwar dies manchmal auch nicht der Fall sein kann, wenn die Läsionen nur die äußere Secretion des Organes dem Vermuthen nach betreffen.

Trotzdem, daß diese Verhältnisse noch sehr der Aufklärung bedürfen und trotzdem es noch sehr fraglich erscheint, ob man die physiologische Wirksamkeit der Drüse auf das Extract derselben werde übertragen können, hat man versucht, die Nierensubstanz organotherapeutisch im Sinne der gedachten inneren Secretion zu verwerthen. Die bisher erzielten Resultate lassen noch viel zu wünschen übrig.

Hauptsächlich wurden die Nierenpräparate bei Urämie angewendet, da man diese auf das Ausfallen der inneren Secretion der Nieren zurückführen möchte. Dieulafoy behandelte einen Fall von Urämie, der vorübergehend gebessert wurde.

Teissier und Fränkel (Bullet. médic. 1894, Nr. 41) behandelten zwei an Albuminurie leidende

Personen mittelst Injectionen eines Glycerinextractes aus Hammelnieren. Die frische, präparirte Nierensubstanz wurde zu diesem Zwecke in 10procentiger Glycerinlösung macerirt, hierauf filtrirte man und spritzte pro die 4 Cbcm. subcutan ein. Die Autoren konnten feststellen, daß durch diese Behandlung der toxische Coefficient des ausgeschiedenen Urins von 0·205 auf 0·252 stieg, daß die Menge des ausgeschiedenen Harnstoffes und der Phosphate eine Zunahme erfuhr und daß das Allgemeinbefinden der beiden Kranken während dieser Cur ein besseres war.

Schiperowitsch (Therapeutische Wochenschrift, 1895, S. 650) konnte bei Nephritikern durch Darreichung von frischer Niere oder des daraus hergestellten Extractes die Diurese sich steigern, das Eiweiß sich verringern oder gänzlich verschwinden sehen. Auch Donovan berichtet über einen Erfolg (British medical Journal, 1895, I., S. 15) bei Nephritis mit allgemeiner Anasarka.

Gilbert und Carnot wollen, indem sie dem Nierenextract eine coagulirende Wirksamkeit gleich derjenigen des Leberextractes zusprechen, mehrere Fälle von Hämorrhagien Brigth'scher Natur günstig beeinflußt haben.

Bei Epileptikern konnten Mairet und Bosc (La médic. moderne, 1896, Nr. 27) mit dem Glycerinextract der Niere (2 Dessert- — 2 Eßlöffel voll täglich) keine Besserung erzielen. Concetti dagegen (Bullet. della R. Accad. medic. di Roma, A. XXIV., 1897/98, Fasc. I.; Corriere sanitar., 1898, Nr. 16) konnte durch subcutane Verabreichung von Nierenextract (Knoll's Renadēn 3·0—2·0—1·50—1·0 pro die) oder durch innerliche Darreichung größerer Dosen von gepulverter Nierensubstanz bei acuten Nephritiden der Kinder Erfolge erzielen. Die durch die acute Urämie herbeigeführte Einschränkung der Nierenthätigkeit wird durch diese Behandlung bald behoben, es tritt vermehrte Diurese ein, der Eiweißgehalt des Harns vermindert sich allmählich und das Allgemeinbefinden erfährt eine zunehmende Besserung. Bei chronischen Leiden dagegen

läßt sich als Folge der Nierenmedication keine Steigerung der Diurese wahrnehmen.

Nach Mosi (La clin. med. ital., 1898, Februar) sind Nierenpräparate in größeren Dosen schädlich, in kleineren unwirksam. Layral (Journ. des pratic., 1899, Nr. 8) warnt vor der Anwendung des Nierenextractes bei Nephritis, da einmal der Tod des Kranken an Anämie erfolgte, ein zweites Mal, bei Anwendung dieser Cur gegen eine leichte Urämie, beängstigende Symptome auftraten.

Die Nieren werden entweder in frischem, präparirtem Zustande (2·50—4·0 pro dosi, 5—15·0 pro die), oder als Glycerinextract, oder als Renadēn, ferner in getrocknetem Zustande als Pulver, Renes siccati, von welchem 1 Theil 6 Theilen frischer Niere des Schafes oder Schweines entspricht (0·40—0·70 pro dosi, 0·80—2·50 pro die) (Merck, Darmstadt), endlich als Oporeniinum (Merck) angewendet.

Nierenextract.

Nach Stuart bereitet man ein Glycerinextract aus den Nieren von Hammeln oder Schweinen 2c., indem man die von den Auswurfstoffen befreiten, fein geschabten Drüsen mit dem 10. Theil ihres Gewichtes Glycerin und dem 20. Gewichtstheil 0·50procentigem Carbolwasser vermischt und diese Mischung 24 Stunden stehen läßt, danach wird der Brei durch Leinwand ausgepreßt. Die Dosis des Extractes beträgt 1—5 Cbcm. pro die zu subkutaner Anwendung.

Oporeniinum.

Dieses von E. Merck, Darmstadt, nach Poehl's Vorschrift aus den Nieren dargestellte, haltbare Präparat wird zu 0·50—0·80 pro dosi, 1·50—3·0 pro die gereicht. 1 Gewichtstheil des Präparates entspricht 5 Gewichtstheilen der frischen Drüse.

Renadēn.

Dieses Präparat wird aus den Nieren nach einem ähnlichen Verfahren, wie es unter Thyradēn (s. S. 376) angegeben ist, von der Firma Knoll & Co., Ludwigshafen a. Rh. dargestellt. Es bildet ein graues, geruch- und geschmackloses Pulver, welches dem Verderben nicht unterliegt. Man wendet dasselbe bei acuter und chronischer Nephritis in Tagesdosen von 1—4·0 an.

XXI. Nukleïnstoffe.

Die Nukleïne oder Nukleïnstoffe sind amorphe, stark phosphorhaltige, in Alkalien lösliche, in Wasser und Säuren unlösliche Verbindungen, welche als Hauptbestandtheil in den Zellkernen, besonders im Chromatin derselben nachgewiesen wurden und welche man ferner aus den Eiterzellen, aus den kernhaltigen Blutkörperchen, aus Bakterien, aus den Spermatozoen des Lachses, Stieres ꝛc., aus Eidotter, Hefe, Leber, Milz, Gehirn, Thymusdrüse, Schilddrüse, Nieren, Nebennieren, Knochenmark ꝛc., aus Serumalbumin, Kuhmilch, dem thierischen Amyloid ꝛc., sowie auch aus pflanzlichen Stoffen, z. B. aus Palmkuchenmehl, Mohnkuchen, Erdnußkuchen ꝛc. dargestellt hat. Sacharoff (Centralblatt für Bakt. und Parasitenkunde, Bd. 24, Heft 18/19, und Centralbatt für Bakt. und Parasitenkunde, Bd. 25, Heft 10) fand in den Enzymen und im Zellprotoplasma die sogenannten Eisennukleïne, welche nach seinem Dafürhalten durch ihre Attraction zum Sauerstoff die im Grunde aller Lebenserscheinungen liegenden Spaltungsvorgänge (Oxydationen und Reductionen) hervorrufen. Er schlägt für diese Substanzen den Namen »Bionukleïne« vor. Durch Untersuchungen über das Diphtherietoxin gelangt er zur An-

schauung, daß dessen Wirkung durch das in ihm eingeschlossene Bionukleïn bedingt sei, während die Toxoide ihres Bionukleïns beraubte Toxine seien. Sacharoff fand auch im frischen Diphtherieheilserum ein Eisennukleïn, doch konnte er bisher die Frage nicht entscheiden, ob dasselbe den schon im normalen Serum enthaltenen Enzymen oder dem Diphtherieantitoxin angehöre. Im Zusammenhang mit diesen Angaben Sacharoff's steht die Ansicht Poehl's, daß sich im Körper als Zersetzungsproduct des Nukleïns der weißen Blutkörperchen lösliches actives Spermin bilde, welches einerseits bei dem richtigen Grade der Blutalkalescenz die Energie der inneren Oxydationsvorgänge erhöht, andererseits die biologisch-chemischen Eigenschaften mancher Krankheitserreger in dem Sinne beeinflußt, daß ihre Infectionskraft vermindert wird. Poehl konnte beim Behandeln von Behring'schem Diphtherieheilserum mit wässerigem Kupferchlorür und Magnesiumpulver einen so deutlichen Spermageruch wahrnehmen, daß dieser sogar den Geruch der dem Serum behufs Conservirung zugesetzten Carbolsäure verdeckte.

Die Nukleïne entstehen (Kossel) aus höher zusammengesetzten Proteïnsubstanzen, den Nukleoproteïden, durch die Pepsin-Salzsäureverdauung und stellen Verbindungen dar, die außer Phosphorsäure entweder Eiweißstoffe oder Hypoxanthin oder Eiweißstoffe und Xanthinkörper enthalten. Von dem Nukleïn der aus den Kernen der Zellen der Hodencanälchen hervorgehenden Spermatozoenköpfe hat Miescher nachgewiesen (Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie, 1874, 337), daß es Nukleïnsäure in salzartiger Bindung mit Protamin $C_{16}H_{31}N_9O_3$, einer giftigen Substanz (Thompson, Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 29, Heft 1), und ähnlichen Basen enthalte. Nach Kossel bildet den Kern der Nukleïne ein Eiweißkörper, welchem als Seitengruppe, von ihm »prosthetische Gruppe« genannt, ein phosphorhaltiger Atomcomplex angelagert ist. Die sämmtlichen Eiweißkörper enthalten nach diesem Forscher den Atomcomplex des Protamins, welcher als Ursprung der basischen Spaltungs-

producte des Eiweißes anzusehen ist. Nach Lorenz (Zeitschrift für physiologische Chemie, 1893, Bd. 17, 457) enthalten die Nukleïne die Methoxylgruppe nicht, während diese in gewissen animalischen Eiweißkörpern vorhanden ist. Nach Gautier's Untersuchungen (Compt. rend., Bd. 129, S. 929 und 936; Bd. 130, S. 284) soll in den Nukleïnen der meisten Organe, besonders in denen der Thyreoidea Arsen in geringer Menge vorhanden sein.

Die Darstellung des Nukleïns der Zusammensetzung $C_{29}H_{49}N_9P_3O_{22}$ aus dem Sperma des Lachses erfolgt nach Miescher (Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie, 1874, 344) in der Weise, daß das Sperma zuerst mit heißem Alkohol ausgelaugt, dann mit 1procentiger Salzsäure erschöpft wird, worauf man das ungelöst Gebliebene mit $^1/_2$procentiger Salzsäure wäscht, in Natronlauge löst und die Lösung mit Salzsäure und Alkohol fällt. Der Niederschlag wird zur Reinigung mit Alkohol gewaschen.

Miescher stellte Nukleïn aus Eiter dar, indem er denselben mit verdünnter Natriumsulfatlösung versetzte, die Mischung absetzen ließ, worauf das Flüssige abgegossen und der Niederschlag solange der Pepsin-Salzsäureverdauung unterworfen wurde, als sich noch Pepton bildete. Es blieb hierbei die sehr phosphorreiche, in verdünnten Alkalien lösliche Zellkernsubstanz, das Nukleïn, zurück (Jahresbericht über die Fortschritte der Thierchemie, 1871, 14).

Um das Nukleïn des Eidotters oder des Milchkaseïns zu gewinnen, entfettet man diese Materialien zuerst sorgfältig und läßt sie sodann mit Pepsinlösung, welche durch Salzsäure schwach angesäuert wurde, stehen, worauf man das Ungelöste in 1procentiger Natriumcarbonatlösung aufnimmt, die Lösung mit Chlorwasserstoffsäure fällt und den Niederschlag zuerst mit Wasser, dann mit Alkohol auswäscht.

Aus Hefe wird Nukleïn in folgender Weise dargestellt (Kossel, Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie,

Bd. III, S. 286): Preßhefe wird in Wasser zu einem Brei zertheilt und nach mehreren Stunden die Flüssigkeit von dem Hefeschlamm abgegossen. Nachdem man dieses Verfahren 1—2 Mal wiederholt hat, bringt man den Hefeschlamm in sehr verdünnte Natronlauge und läßt sofort die Lösung, durch ein Filter hindurchgehend, in verdünnte Salzsäure eintröpfeln. Der in derselben gebildete Niederschlag hat sich bald soweit gesenkt, daß die darüber stehende Flüssigkeit abgegossen werden kann. Der Niederschlag wird auf ein Filter gebracht und anfangs mit verdünnter Salzsäure, später mit Alkohol sorgfältig ausgewaschen. Das Filter verstopft sich hierbei bald und muß öfter erneuert werden. Hierauf wird der Niederschlag mit absolutem Alkohol 2—3 Mal ausgekocht. In diesen gehen meist Producte von rothbrauner Farbe über, zugleich nimmt der Alkohol eine schwach saure Reaction ein. Die mit Alkohol extrahirte Masse wird mit absolutem Alkohol entwässert und sodann unter der Luftpumpe bei gewöhnlicher Temperatur getrocknet. So dargestellt, bildet das Hefenukleïn ein rein weißes, sehr leichtes Pulver, welches bei der Analyse folgende Werthe lieferte:

C 40·81, H 5·38, N 15·98, P 6·19, S 0·28
(im Durchschnitte).

Aschenbestandtheile konnten nicht nachgewiesen werden.

Horbaczewski bediente sich bei seinen unten angeführten Versuchen eines Nucleïns, welches aus frischer Kalbsmilzpulpa durch Verdauen derselben mit Pepsinsalzsäure und entsprechender Reinigung dargestellt worden war.

Die Nukleïne verschiedenen Ursprungs sind in frisch gefälltem Zustande farblos, weiß bis röthlichweiß oder grauweiß, das aus Milzpulpa dargestellte Nukleïn wurde als braungraues Pulver erhalten. In Wasser sind die Nukleïne unlöslich oder fast unlöslich, sie lösen sich nicht in Weingeist, Aether, Glycerin oder in sehr verdünnten Säuren, dagegen leicht in Alkalien, Erden, Natriumbicarbonat und Dinatriumphosphat. Durch Einwirkung von kochendem

Wasser oder von Alkalien oder Erden werden die Nukleïne in Eiweiß, Xanthinkörper und Nukleïnsäuren zerlegt. Das Nukleïn aus Gänseblut liefert beim Kochen mit verdünnter Schwefelsäure Guanin, Hypoxanthin und Xanthin, während Hefenukleïn, ebenso behandelt, Adenin abspaltet. Außerdem werden ein reducirendes Kohlehydrat, das ein mit Phenylglycosazon übereinstimmendes Osazon liefert, und eine zweite Zuckerart abgespalten. Letztere giebt eine nicht unbeträchtliche Menge von Furfurol, ist also vielleicht eine Pentose. Auch das Leukonukleïn, das Nukleïn der Lymphdrüsen, der Leukocyten, beziehentlich die Leukonukleïnsäure spaltet bei dieser Behandlung eine Kohlehydratgruppe ab, ebenso die Nukleïne des Pankreas und der Milchdrüse. Blumenthal (Berliner klinische Wochenschrift, 1897, Nr. 12) erhielt aus den Nukleoproteïden der Leber, des Pankreas, des Muskels 2c. durch Kochen mit 2—3procentiger Salzsäure eine reducirende Substanz, welche die Phloroglucinreaction gab und ein Osazon lieferte, das seinen Eigenschaften nach ein Pentosazon war. (Die abgespaltene Pentose kann nach diesem Autor zum Theil als solche in den Harn übergehen, zum Theil im Körper in Hexose übergeführt werden.) Aus anderen Nukleïnen und Nukleïnsäuren wurde dagegen durch Erhitzen mit 30procentiger Schwefelsäure kein Kohlehydrat, sondern Lävulinsäure erhalten. Die Nukleoproteïde und Nukleïnsäuren geben mit der Ehrlich-Biondi'schen Dreifarbenlösung charakteristische Färbungen. Erstere färben sich blau, die letzteren grün.

Nach Kossel besitzen die freien Nukleïnsäuren bakterientödtende Eigenschaften, vermuthlich wegen ihrer Neigung, sich mit Eiweiß zu verbinden. Immunisirende Wirkungen kommen jedoch nicht allein den Nukleïnsäuren, sondern auch den Nukleoproteïden, den viel complicirter zusammengesetzten Eiweißkörpern zu, welche, wie früher erwähnt, die Stammsubstanzen der Nukleïne darstellen. Derartige Stoffe konnten nicht nur aus den Organen des menschlichen und thierischen Körpers, sondern auch aus pathogenen und anderen Bakterien dargestellt werden. So hat Galeotti (Zeitschrift für physio-

logische Chemie, 1898, Bd. 25, S. 48) aus den Culturen eines dem Bacillus ranicidus ähnlichen Microbiums ein Nukleoproteïd extrahirt, welches gleich den aus Kommabacillen, den Bakterien der Pest ꝛc. erhaltenen Nukleoproteïden die Fähigkeit besitzt, Thiere, welchen eine kleine Menge davon in die Blutbahn eingespritzt wurde, gegen die schädigende Wirkung dieses Bacillus zu schützen. Nach Untersuchungen von Spitzer (Pflüger's Archiv für die gesammte Physiologie, 1897, Bd. 67, S. 615) sind die sauerstoffübertragenden Wirkungen der Zellen an die Nukleoproteïde geknüpft, von welchen nachgewiesen worden ist, daß sie nicht unerhebliche Mengen von Eisen in organischer Bindung enthalten (s. oben Sacharoff's Bionukleïne). Spitzer neigt zu der Annahme, daß diesem eisenhaltigen Atomcomplex eine wesentliche Bedeutung für die Sauerstoffübertragung im Organismus zuzuschreiben sei. Bei Sauerstoffabschluß wirken dagegen die Nukleoproteïde reducirend.

Nach Stoffwechselversuchen, welche Gumlich vornahm (Zeitschrift für physiologische Chemie, 1893, 18, 508) wird bei Fütterung von Nukleïnsäure der Thymusdrüse die Phosphorsäuremenge im Harn gesteigert. Die Resorption der Nukleïnsäuren kann, nach Popoff's Beobachtungen (l. c., 533) bei der Pankreasverdauung stattgefunden haben, da das Pankreassecret, vielleicht durch seinen Gehalt an Alkali, Nukleïn in erheblicher Menge löst und es dadurch resorptionsfähig macht. Die mit der Nahrung aufgenommenen Nukleïnstoffe dienen demnach wahrscheinlich dazu, das Nukleïn der Zellkerne zu ersetzen, welch letztere nach zahlreichen mikroskopischen Beobachtungen bei ihrer Function im Organismus mannigfache Veränderungen erleiden. J. Horbaczewski wies nach (Monatshefte für Chemie ꝛc., 1889, X. Band, VIII. Heft, S. 624), daß die lymphatischen Elemente der Milzpulpa Stoffe enthalten, aus welchen durch Einwirkung des Blutes Harnsäure gebildet wird und vermuthete er damals, daß die Nukleïne und deren Zersetzungsproducte (Xanthinkörper) solche Vorstufen der Harnsäure seien. Durch weitere Versuche (Centralblatt für Physiologie, 1891, 5, 544)

fand er diese seine Annahme bestätigt. Es erfuhren nämlich Nukleïne oder nukleïnreiche Organe wie die Milz, wenn sie einer schwachen Fäulniß überlassen wurden und wenn man durch die faulende Mischung arterielles Blut leitete, eine Zersetzung in Xanthinkörper und Harnsäure. Daraus geht hervor, daß die Harnsäure im Organismus wenigstens zum Theil von Nukleïnen stammt. Nimmt der Mensch eine Aufschwemmung von Nukleïn ein oder injicirt man Kaninchen subcutan eine alkalische Nukleïnlösung, so findet eine Zunahme der Harnsäureausscheidung im Harn statt, was für obige Annahme eine Stütze ist. Minkowski (XVI. Congreß für innere Medicin, Wiesbaden, 1898) fand im Harn von Hunden nach Fütterung mit Kalbsthymus oder den aus Thymus dargestellten Nukleïnen die bisher unbekannte Urotinsäure (Imidopseudoharnsäure), welche, wie die Harnsäure, als ein Oxydationsproduct der Nukleïnbasen, speciell des Adenins, anzusehen ist. Nach Versuchen von Burian und Schur (Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. 23, S. 55, 1897) stammen die in den Nukleïnen vorhandenen Xanthinbasen nur zum Theile aus der aufgenommenen Nahrung, nachdem der thierische Organismus wahrscheinlich im Stande ist, eine Gruppe im Eiweißmolecül in die Nukleïnbasengruppe des lebenden Nukleïns umzuwandeln.

Horbaczewski stellte eingehende Untersuchungen (Allg. Wiener medicinische Zeitung, 1892, Nr. 32 und 33) über die Wirkungsweise des Nukleïns im thierischen und menschlichen Organismus an. Er stellte zunächst fest, daß dasselbe (ein aus Kalbsmilzpulpa dargestelltes Nukleïn) als normaler Körperbestandtheil weder auf Thiere noch auf Menschen (bei letzteren in Gaben von 5—10·0) giftig einwirke. Es wurde nach Darreichung desselben nur eine sich bald einstellende, nach etwa 18—24 Stunden verschwindende Leukocytose, die bis zu 100 Procent betragen kann, beobachtet. Dieselbe Bemerkung machte später Hahn (Berliner klinische Wochenschrift, 1896, Nr. 39).

Horbaczewski glaubte aus der Fähigkeit des Nukleïns, die Leukocyten zu vermehren, folgern zu können,

daß dasselbe auf in Entzündung begriffene Gewebe günstig einwirken werde. In der That konnte er bei 5 von 6 mit Nukleïn (0·50—1—3·0 pro die innerlich) behandelten Lupusfällen local eine Steigerung der Entzündung und eine allgemeine Reaction mit Erhöhung der Körperwärme bis auf 39·9° beobachten. Das klinische Bild zeigte sich demjenigen, wie es nach Injection von Tuberculin bei Lupösen erhalten wird, ähnlich, doch waren die Erscheinungen weniger intensiv, die Einwirkung minder heftig. Die Erscheinungen können durch Nukleïndarreichung beliebig lange Zeit erzeugt werden, da im Gegensatze zum Tuberculin, keine Angewöhnung an das Mittel stattfindet. Nach länger fortgesetzter innerlicher Darreichung von 1—2·0 Nukleïn pro die an Patienten mit chronischen varicösen Unterschenkelgeschwüren konnte Horbaczewski beobachten, daß das bisher übelriechende Secret rasch den Geruch verlor und daß unter Zunahme der Secretion die Epidermisation rasche Fortschritte machte, so daß eine relativ kurze Heilung eintrat. Bei diesen Kranken blieb die allgemeine Reaction mit Temperatursteigerung aus. Hartnäckige, luetische Geschwüre scheint das Mittel günstig zu beeinflussen, während es bei congestiven und subserösen Abscessen, bei Carcinoma labii inf., Epithelioma keine auffallende Wirkung zeigte. Horbaczewski sucht die pyrogene Wirksamkeit des Nukleïns so zu erklären, daß er annimmt, es handle sich um ein Resorptionsfieber, nachdem bei den Lupösen specifisch tuberculöse Producte zur Resorption gelangen. Dagegen besitze es die Allgemeinwirkung bei solchen Geschwüren nicht, bei welchen die Entzündungsproducte zum größten Theile mit dem Secret entleert werden und daher nur ein geringer Theil derselben, der übrigens auch nicht starke specifische Giftwirkung aufweisen dürfte, in den Organismus gelangt. Horbaczewski wie auch v. Jaksch empfehlen, das Nukleïn bei Pneumonie und ähnlichen Infectionskrankheiten zu versuchen, nachdem ein Zusammenhang zwischen Leukocytose, Phagocytose und den Heilungsvorgängen bei Infectionen zu bestehen scheint. Germain Sée (Semaine médic., 1893, S. 227) erzielte in der That mit der inner-

lichen Darreichung von 2—3·0 Nukleïn (aus Milzpulpa erhalten) bei schwerer Pneumonie schon nach 4—5 Tagen deutliche Besserung. In 5 Fällen von larvirter Tuberculose wurde durch Nukleïn Fieber und Höhlenrasseln hervorgerufen, durch welch' letzteres die latenten Infectionsherde nachgewiesen werden konnten. Vaughan (Medic. News, 1894, XII) empfahl das Hefenukleïn bei beginnender Tuberculose sowie überhaupt bei bakteriellen Krankheiten. Er stützt sich dabei auf die von ihm gefundene Thatsache, daß das im Blutserum enthaltene Nukleïn bakterientödtend wirkt. Gewöhnlich wurden 10—80 Tropfen einer $^1/_2$—1procentigen Lösung in steigender Dosis und intramuskulär applicirt. Nach Vaughan werden Meerschweinchen und Kaninchen durch subcutane Injection von Hefenukleïn gegen die Wirkung giftiger Culturen des Diplococcus pneumoniae geschützt. Diese Immunität ist nicht direct der baktericiden Wirkung des Nukleïns zuzuschreiben; sie scheint vielmehr darauf zu beruhen, daß das Nukleïn ein Organ zu lebhafter Thätigkeit bringt, dessen Function es ist, den Organismus gegen bakterielle Invasion zu schützen. Je länger und häufiger die Nukleïne gebraucht werden, desto vollkommener wird die Immunität, sie ist jedoch nicht lange Zeit andauernd. Vaughan wandte die Nukleïne bei Diphtherie, Tuberculose 2c. an. De Renzi (Therapeutische Wochenschrift, 1895, Nr. 34) wandte bei Tuberculösen tägliche parenchymatöse Injectionen, beginnend mit $^1/_3$ Cbcm., steigend um $^1/_4$ Cbcm. bis zur Maximaldosis von $3^1/_4$ Cbcm. an. Er beobachtete eine Abnahme der Rasselgeräusche, bei 3 von 5 Patienten deutliche Besserung, Vermehrung der Leukocyten, weder locale noch allgemeine Störungen.

Hofbauer (Semaine médic., 1896, Nr. 22) verzeichnete in 5 von 7 Fällen von puerperaler Septikämie einen Heilerfolg.

Mourek (Wiener medic. Wochenschrift, 1893, Nr. 35 und 36) benützte die folgende Nukleïnlösung zu subcutanen Injectionen im Interskapularraume, welche unter antiseptischen Cautelen ausgeführt, niemals eine entzündliche locale Reac-

tion hervorriefen: 0·50 Nukleïn Horbaczewski werden unter langsamem, tropfenweisem Zusatz von 5procentiger Natronlauge und unter Verreiben gelöst, hierauf giebt man 0·50 Carbolsäure zu, ergänzt mit destillirtem Wasser auf 100 Cbcm. und filtrirt sodann. Jeder Cubikcentimeter dieser Lösung enthält 0·005 Nukleïn. Von dieser Lösung spritzt man anfangs 0·50 Cbcm., später 1 Cbcm. pro die ein und kann man bis zur Gabe von 60 Mgr. = 12 Cbcm. der Lösung, als der höchsten Einzeldosis steigen.

Ferratogen.

Diese Eisennukleïnverbindung wird von der »Baseler chemischen Fabrik« in der Weise dargestellt, daß man Hefe auf eisenhaltigem Nährboden cultivirt, das gebildete Eisennukleïn isolirt, mit Magensaft verdaut und sodann mit salzsäurehaltigem Alkohol bis zum Verschwinden der Eisenreaction auswäscht. Das Präparat enthält trotz dieser quasi biologischen Darstellung die ziemlich constante Menge von 1 Procent Eisen. Es ist ein gelbgrünes, in Wasser vollkommen unlösliches Pulver, welches in Sodalösung nur nach tagelangem Stehen löslich ist. Beim Versuche, es durch dreitägiges Stehenlassen im Brutofen mit Magensaft zu verdauen, erleidet es keine Veränderung. Pankreasauszug löst dasselbe nur äußerst langsam im Verlaufe mehrerer Tage auf. Ammoniumsulfid verursacht erst nach einiger Zeit Grünfärbung und noch später die Ausscheidung von Schwefeleisen. Nach Versuchen von Cloetta (Münchener medicinische Wochenschrift, 1900, Nr. 22, S. 760) ist das Ferratogen im Magensafte unlöslich und wird hierdurch jede Störung der Magenverdauung bei dieser Eisenmedication vermieden. Trotz seiner oben berührten Widerstandsfähigkeit auch gegen den Bauchspeichel, wird das Präparat im Darm leicht resorbirt.

Fersan.

Nach Folles (Wiener medicinische Wochenschrift 1900, Nr. 22) stellt dieses Präparat eine eisenhaltige Paranukleo-

proteïnverbindung dar, welche in den Erythrocyten des frischen Rinderblutes enthalten ist. (Die Paranukleoproteïde unterscheiden sich von den Nukleoproteïden dadurch, daß die aus ihnen hervorgehenden Paranukleïne bei der Zerlegung durch Säuren kein Guanin, Adenin 2c., sondern ein Kupferoxyd reducirendes Kohlehydrat liefern).

Fersan löst sich in Wasser und wird durch Erhitzen nicht koagulirt. Den Magen passirt es unverändert und wird es erst durch die alkalischen Darmsecrete zur Resorption gebracht. Man kann das Präparat beliebig lange Zeit hindurch ohne die geringsten störenden Nebenwirkungen nehmen. Neben dem organisch gebundenen Eisen enthält es circa 90 Procent lösliche Eiweißkörper, jedoch ist es absolut frei von Peptonen und Albumosen, welche bekanntermeise eine Diarrhöe erzeugende Wirkung besitzen. Man kann dieses Nähr- und Kräftigungsmittel bei anämischen und chlorotischen Zuständen, in der Reconvalescenz nach erschöpfenden Krankheiten 2c. mit etwas Milch, Thee, Chocolade, Suppe, dunklem Bier 2c. verrührt, darreichen.

Nukleïn oder Protonukleïn.

Nach dem englischen Patente Nr. 17.610 ex 1897, (von Carnrick, Manuf.-Chemist, New-York) wird dieses Präparat in folgender Weise dargestellt: Den eben geschlachteten Thieren werden die Thymusdrüse, die Thyreoidea, das Gehirn, Knochenmark, das Pankreas, die Milz, die Leber, die Speicheldrüsen, die Brunner'schen Drüsen, die Lieberkühn'schen Follikel, der Magen sofort entnommen, worauf man die Organe je nach Bedarf, durch Hinzufügen einer ganz geringen Menge einer schwachen Säure oder eines Alkali's zur neutralen Reaction bringt. Es werden aus denselben sodann die lymphoiden Gewebe, welche die Hauptmenge der Nukleïne enthalten, von den fleischigen, gröberen Gewebetheilen und vom Fett abgetrennt und bei einer Temperatur, bei welcher die Albuminsubstanzen noch nicht koaguliren, also etwa bei 37·8° bis

43·3°, jedoch nicht über 54·4° vollständig getrocknet und dann zu einem *groben* Pulver verrieben. Zur Entfernung der Fettsubstanzen wird dieses Pulver mit Aether oder einem anderen geeigneten Lösungsmittel behandelt, worauf es wieder bei obigen Wärmegraden getrocknet und in ein *feines* Pulver verwandelt wird. Die das Nukleïn enthaltenden Zellen lassen sich, da sie durch den Trocknungsproceß hart und spröde geworden sind, leicht pulverisiren, während die epidermalen Gewebe, Haut- und Muskeltheile in der Form von dünnen Schuppen oder Häutchen hinterbleiben und als solche durch ein feinmaschiges Sieb leicht von dem feinen Pulver abgetrennt werden können. Letzteres besteht aus den Nukleïnzellen aller verwendeten Organe. Um die cellulare Activität des Nucleïns zu erhalten, wird dieses Pulver mit einer verdünnten, ätherischen Benzoeharzlösung behandelt, wodurch die fein vertheilten Partikeln oder Körnchen mit einer schützenden Hülle, die indifferent ist, umgeben werden. Das so behandelte Pulver wird zur Trocknung und Entfernung des Aethergeruches ausgebreitet.

So dargestellt dient dieses Präparat zur Mischung mit der entsprechenden Menge Milchzucker und zu Tabletten geformt oder aber mit Glycerin verrieben oder endlich mittelst der geeigneten Lösungsmittel in Lösung gebracht, zur Erzeugung eines gesunden Assimilirungsvorganges, zum Ersatze und zum Wachsthum der menschlichen Organe. Andererseits besitzt es besondere Fähigkeiten, giftige Keime zu zerstören und erweist es sich von besonderem Nutzen bei allen jenen Krankheiten, welche durch specifische Mikroorganismen hervorgerufen sind, wie bei Diphtherie, Typhus, Scharlach, Tuberculose ꝛc. Es kann daher, wie die Patentschrift besagt, mit Vortheil statt der Heilsera (cultures of disease germs) gegen die genannten Infectionen angewendet werden, umsomehr, da es dem Körper keine fremden, giftigen Elemente zuführt und überdies dem Organismus auf dem natürlichen Wege einverleibt werden kann, indem die verdauenden Agentien es in seiner Wirksamkeit keineswegs beeinträchtigen.

Nukleïnsaures Natrium.

Man stellt das Natrium nucleïnicum dar, indem Thymusdrüsen, oder andere nukleïnreiche Organe in schwach mit Essigsäure angesäuertem Wasser gekocht werden, worauf man die Drüsen in kochendes Wasser einträgt, in welchem Natriumhydroxyd und Natriumacetat gelöst sind. Diese braun gewordene Lösung erhitzt man durch eine halbe Stunde auf dem Wasserbade. Dann wird mit Essigsäure angesäuert, heiß filtrirt, abgedampft und mit Alkohol bei 40° aufgenommen. Es fällt nukleïnsaures Natrium aus, welches durch Waschen mit Alkohol gereinigt und sodann getrocknet wird. Dieses Salz bildet ein weißliches, in Wasser zum größten Theile lösliches Pulver.

Nukleohiston.

Lilienfeld (Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie 18, 473, 1893) stellte dieses Proteïd aus den Leukocyten der Thymusdrüse und den Lymphdrüsen des Kalbes in der Weise dar, daß die zerkleinerten Drüsen mit Wasser ausgezogen wurden, worauf man die filtrirte Lösung mit Essigsäure fällte und den Niederschlag durch wiederholtes Lösen in Soda und Fällen mit Essigsäure, endlich durch Behandeln mit Alkohol und Aether reinigte. Nukleohiston hat die constante Zusammensetzung $C_{48\cdot46}H_{7\cdot00}N_{16\cdot86}P_{3\cdot015}S_{0\cdot701}$ und ist ein weißes, in Wasser und verdünnter Essigsäure unlösliches, in Mineralsäuren, Eisessig, Alkalien und Soda lösliches Pulver. Durch 0·8procentige Salzsäure wird es in Histon und in Leukonukleïn zerlegt. Letzteres spaltet sich, mit Alkalien behandelt, in Eiweiß und Nukleïnsäure, welch letztere durch Erhitzen mit verdünnten Säuren weiter in Phosphorsäure und Xanthinbasen zerlegt wird. Die Spaltungsproducte Leukonukleïn und Nukleïnsäure wirken auf das Blut gerinnungsbeschleunigend, während dem Histon eine gerinnungshemmende Wirkung

zukömmt. Nach der Angabe von Freund und Grosz (Wiener mediciniſche Blätter, 1896, S. 27) beſitzt das Hiſton gleich anderen, die Gerinnung hemmenden Stoffen, ſowohl baktericide wie antitoxiſche Eigenſchaften, weshalb dasſelbe ſich dazu eignen könnte, als Subſtanz nicht bakteriellen Urſprunges paſſive Immunität zu erzeugen. Wie jedoch die Nachprüfungen über die baktericide Kraft des Hiſtons und Nukleohiſtons, welche Novy anſtellte (Journal of experimental Medicine, 1896, S. 693), ergeben haben, kommen dieſen Präparaten derartige immuniſirende Eigenſchaften nicht zu. Es gingen bei getrennter Injection der Toxine verſchiedener Krankheitserreger und des Nukleohiſtons wie Hiſtons ſämmtliche Verſuchsthiere zu Grunde. Wurden Gemenge der Toxine und Hiſtone injicirt, ſo erfolgte bei Milzbrand und Schweinecholera der Tod der Verſuchsthiere, während die mit Tetanus und Diphtherie inficirten am Leben blieben. Doch erlangen auch die letzteren Thiere durch die Hiſtone keine Immunität, da ſie bei nochmaliger Einimpfung der Toxine erliegen. Ein Theil der erzielten baktericiden Wirkung wird außerdem durch die Löſungsmittel des Nukleohiſtons und Hiſtons, durch Natriumcarbonat, reſpective Salzſäure hervorgebracht, die nothwendig ſind, damit die Subſtanzen zur Injection ſich eignen.

Nebenbei ſei erwähnt, daß Folles einen Eiweißkörper, der 3·14 Procent Phosphor enthielt und aus dem Harn eines Falles von Hodgkin'ſcher Krankheit (Pſeudoleukämie) durch Eſſigſäure ausgefällt worden war, als Nukleohiſton anſprach.

Nukleol, Ferrinol, Merkurol, Kuprol, Nargol.

Ein in Amerika aus Hefe dargeſtelltes Nukleïn erhielt den Namen Nukleol.

K. Schwickerath in Detroit, U. S. A., wurden durch amerikaniſche Patente, Nr. 637.354 und Nr. 637.355, die folgenden Verfahren patentirt, nach welchen eine Eiſennukleïnverbindung, das Ferrinol, und eine Queck-

silbernukleïnverbindung, Merkurol, dargestellt werden. Um erstere zu erhalten, setzt man einer alkalischen Lösung von Nukleïn ein gelöstes Eisensalz zu, fällt die entstandene Verbindung durch Zusatz von absolutem Alkohol, worauf dieselbe mit dem Fällungsmittel gewaschen und schließlich zur Trockene gebracht wird. Die so erhaltene Verbindung von Nukleïn und Eisen enthält 6 Procent des letzteren, sie bildet ein zimmtbraunes, in Wasser lösliches Pulver, welches geschmacklos und nicht adstringirend ist. Diese Verbindung wird weder durch Alkalien, noch durch Ammoniumsulfid, noch durch verdünnte Säuren ausgefällt.

Die Quecksilbernukleïnverbindung, das Merkurol, wird erhalten, indem man einer Lösung von Hefenukleïn in verdünntem Alkali solange frisch gefälltes Quecksilberoxyd zufügt, als dieses noch gelöst wird, wobei man den Lösungsvorgang nöthigenfalls durch schwaches Erwärmen unterstützt. Durch Zufügen von absolutem Alkohol wird sodann die Quecksilbernukleïnverbindung als weißer Niederschlag ausgefällt. Das in Wasser lösliche Präparat enthält circa 10 Procent Hg.

In ähnlicher Weise wird eine grün gefärbte Verbindung von Nukleïn mit 6 Procent Kupfer, Kuprol, und eine hellbräunlichweiße Verbindung von Nukleïn mit etwa 10 Procent Silber, Nargol, erhalten.

XXII. Ohrspeicheldrüse.

Da Entzündungen der Ohrspeicheldrüse, Glandula parotis, oft mit der Erkrankung der Ovarien, beziehungsweise der Hoden einhergehen, wurde geschlossen, daß der ersteren ein Einfluß auf die Geschlechtsorgane zukomme. Durch Verabreichung von Parotissubstanz konnten Bell (Therapeutische Wochenschrift, 1896, Nr. 28, S. 659) und Mac Gregor (l. c., S. 661) in der That Ovarialerkrankungen

zur Heilung bringen. Bell (Intern. medic. Magaz., 1897, Nr. 6) behandelte 60 Fälle von vergrößerten, schmerzhaften Ovarien mit dieser Drüsensubstanz, wodurch von operativen Eingriffen abgesehen werden konnte und vollständige Heilung erzielt wurde.

Zehn Theile der frischen Drüsen liefern einen Theil des getrockneten Präparates (von Merck, Darmstadt), welches in Dosen von 0·30 drei- bis viermal täglich verabreicht wird.

XXIII. Pankreas.

Das Pankreas (Bauchspeicheldrüse) läßt durch die Wirsung'schen Canäle ein äußeres Secret, den Bauchspeichel, in den Darm fließen, dem kräftige, verdauende Eigenschaften zukommen. Ein Theil dieser Verdauungsfunction wird, wie Untersuchungen von Schiff, Meißner, Corvisart, Herzen ergeben haben, durch ein in der Milz gebildetes Ferment angeregt, welches fähig ist, das im Pankreas auf Kosten der im Blute vorhandenen peptogenen Substanzen erzeugte Trypsinogen in eiweißverdauendes Trypsin umzuwandeln. Dieses letztere, auch Pankreatin genannt, wird schon seit einiger Zeit zur Unterstützung der Darmverdauung medicinisch angewendet (per os, per rectum von Leube ꝛc.). Außer diesem wirksamen Bestandtheile sind im Secrete der Bauchspeicheldrüse noch solche Fermente vorhanden, welche Stärke lösen und zu Maltose umändern, Fette spalten und Milch koaguliren können. Von diesen Substanzen ist es noch nicht bekannt, ob sie als solche oder in complexeren Vorstufen in der Drüse vorkommen. Vielfache physiologische Untersuchungen, welche in neuerer Zeit von mehreren Forschern angestellt wurden, haben auf die Vermuthung geführt, daß dem Pankreas neben der eben besprochenen Function der Erzeugung eines äußeren, verdauenden Secretes, noch die

Function, ein inneres Secret zu bilden, zukommen müsse. Folgende Erfahrungen sind es, welche diese Annahme zeitigten: v. Mehring und Minkowski (Centralblatt für klinische Medicin, 1889, Nr. 23; Berliner klinische Wochenschrift, 1890, Nr. 8 und 1892, Nr. 5) waren die Ersten, welche zeigten, daß die totale Entfernung der Bauchspeicheldrüse in allen Fällen Glykosurie bedinge und daß es zur Hintanhaltung aller diabetischen Erscheinungen genügend sei, ein Stückchen der Drüse im Organismus zu belassen, oder das Pankreas eines anderen Thieres dem seines Pankreas beraubten Thiere subcutan in das Abdomen einzubringen. Diese Resultate wurden in der Folge von Lépine, Thiroloix, Hedon, Gley u. A. bestätigt. Durch die Arbeiten von Lancereaux, Lapierre, Frerichs, Griesinger ꝛc. wurde weiter auch der Nachweis geliefert, daß Läsionen des Pankreas, wenn sie nur einigermaßen tiefgehende sind, wie Degeneration, Atrophie, Zerstörung durch maligne Tumoren, Obstruction des Wirsung'schen Ausführungscanales und darauffolgende fettige Entartung der Drüse eine Reihe von Krankheitserscheinungen (Glykosurie, Ernährungsstörungen, Abmagerung, Kachexie) hervorrufen, welche von den französischen Aerzten »diabète maigre« genannt wird. Chauveau und Kauffmann endlich konnten Glykosurie dadurch erzeugen, daß sie, die Bauchspeicheldrüse an ihrer Stelle belassend, jene Nerven durchschnitten, welche diese Drüse mit der Neuraxe in Verbindung setzen. Wurde die Leber außer allen nervösen Contact gebracht, so war man trotzdem durch den sogenannten Zuckerstich (in den Boden des vierten Ventrikels) im Stande, andauernden Zuckergehalt des Blutes zu erzeugen, wenn nur Sorge getragen worden war, daß die das Rückenmark mit dem Pankreas verbindenden Nerven nicht durchschnitten wurden. Nach allem diesem muß die innere Secretion des Pankreas auf die Saccharificirung des von der Leber gebildeten Glykogens und auf die Verarbeitung des Zuckers Einfluß nehmen. Lépine schreibt die zuckerzerstörende Wirkung des noch unbekannten inneren Secretes einem

glykolytischen Ferment zu, welches vom Pankreas aus ins Blut und speciell in die weißen Blutkörperchen übergehe. Andere Forscher glauben, daß das Secret indirect die Umwandlung des Zuckers zu Stande bringe, indem es stimulirend auf die vasomotorischen oder Ernährungscentren einwirke und in der Folge die allgemeine Ernährung steigere. Zur Aufklärung dieser Verhältnisse versuchten mehrere Forscher (Capparelli, Gley und Thiroloix, Hougounencq und Doyon, Rummo 2c.) Hunde, welchen die Bauchspeicheldrüse exstirpirt worden war, mit subcutanen Injectionen von Pankreasextract zu behandeln, um daraus die etwaige Beeinflußung der Glykosurie und der Gesammternährung kennen zu lernen. In einigen Fällen wurde eine Verminderung der Zuckermenge, in anderen Fällen keine solche beobachtet. Nach Rummo bewirken die Pankreasextract-Injectionen eine Hebung der Ernährung und üben auf die Zuckerausscheidung nur eine ganz geringfügige Wirkung aus.

Im Einklange mit diesen, bei Thieren erhaltenen Resultaten stehen die Ergebnisse der Pankreasbehandlung bei diabetischen Menschen. Die Anwendung des Pankreas erfolgte per os, per clysma und subcutan, entweder als frische oder getrocknete Substanz, als Glycerinextract, als Pankreadēn 2c.. Mac Kenzie (British medical Journal, 1893, 14. Jänner), Hale White (l. c., 7. März), Knowsley-Sibley (l. c., 18. März) berichteten über Erfolge und Mißerfolge, indem meistens wohl eine Besserung im Allgemeinzustande constatirt werden konnte, während die Zuckermenge im Urin nur in den wenigsten Fällen eine Verminderung erfuhr. Ebenso hatte Goldscheider (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1894, Nr. 17) in sechs Diabetesfällen, Cérenville in zwei Fällen keinen Erfolg. Andere Autoren wollen bessere Resultate erzielt haben. Gilbert und Carnot, Rummo halten dafür, daß man die Wirksamkeit des Pankreas, welche im Körperhaushalte gegenüber der Zuckerbildung entfaltet wird, nicht auf das Pankreasextract übertragen könne. Es ist aber noch zu erwägen, ob

bei der Darstellung dieser Präparate der richtige Weg eingehalten wird, welcher die wirksame Substanz unverändert läßt, und ob die Art der Einführung die richtige sei. Einige Autoren finden es nicht überraschend, daß das Pankreasextract nur in wenigen Fällen einen günstigen Einfluß auf die Glykosurie nehme, da eine große Anzahl von Diabetesfällen nicht auf Erkrankung des Pankreas zurückzuführen sei. Sie möchten die Pankreastherapie sogar als Prüfstein angewendet wissen zur Beurtheilung, ob es sich um einen vom Pankreas ausgehenden Diabetes handle oder nicht. Rummo befürwortet die Einführung von Pankreasextract, in welchem künstlich die Vorstufe des Pankreasfermentes in Trypsin verwandelt wurde, als vorzügliches verdauendes und roborirendes Mittel, das jedoch nicht bei leerem Magen genommen werden darf.

Schließlich seien noch die folgenden zwei Beobachtungen hier erwähnt. Salkowski (Centralblatt für die medicinischen Wissenschaften, 1898, Nr. 53) fand, daß bei ausschließlicher Pankreasfütterung eines Hundes die Harnsäureausscheidung fast die fünffache Menge derjenigen bei Fleischkost erreichte. Da das Pankreas bei der Leberwurstbereitung verwendet werden soll, müßte das Nahrungsmittel Leberwurst bei gesteigerter Harnsäureproduction vermieden werden. Charrin (Société de Biologie, 1899, 18. März) wies nach, daß das Pankreasgewebe auf das Diphtherietoxin einen zerstörenden Einfluß besitze, indem ein Gemenge der beiden Substanzen nach dem Verweilen im Brutofen ein ungiftiges Extract lieferte. Ein mit der gleich großen Menge Muskelsubstanz vermischtes Diphtherietoxin blieb dagegen wirksam. Durch Erhitzen wird die antitoxische Kraft der Bauchspeicheldrüsensubstanz aufgehoben.

Glykosolvol, Antidiabeticum.

Dieses Präparat wird von Apotheker Lindner (Dresden) aus der Bauchspeicheldrüse von Hammeln und Rindern dargestellt und ist nach seiner chemischen Zusammen-

setzung peptonisirtes oxypropionsaures Theobromin-Trypsin. Bei Gebrauch dieses Mittels und entsprechender Diät soll der Zuckergehalt des Harnes um ein Procent in drei Tagen, um etwa 7 Procent in 18 Tagen abnehmen.

Opopankreatinum.

Dieses Präparat, von Merck nach Poehl's Methode dargestellt, wird zu 0·20—0·80 pro dosi, zu 2·0—8·0 pro die bei Diabetes angewandt.

Saccharosolvol.

Das Saccharosolvol des Apothekers Meißner in Oppeln wird durch Einwirkung von Orthooxybenzoesäure auf das diastatische Ferment des reinen Pankreassaftes und der Rückenmarksubstanz von Rindern gewonnen.

Zymine.

Dieses englische Präparat enthält die verdauenden Stoffe des Pankreas und soll, in kleinen Mengen den Nahrungsmitteln zugesetzt, eine »Vorverdauung« einleiten. In Tablettenform wird Zymine derart hergestellt, daß im Kern eine Mischung desselben mit Calciumlactophosphat sich befindet. Diese ist von einer Umhüllung von Keratin umgeben, auf welcher eine Schicht Pepsin lagert. Das Ganze ist mit Zucker dragirt. Im Magen löst sich die Zuckerhülle und das Pepsin kann durch Lösung im Magensafte zur Wirkung gelangen. Die darunter lagernde Keratinhülle wird jedoch erst von dem alkalisch reagirenden Darmsafte angegriffen und das Zymine gelangt nun im Darm zur Lösung und Wirkung.

XXIV. Schilddrüse.

Diese Drüse ohne Ausführungsgang liegt beim Menschen in Form eines kleinen Schildchens (daher Glandula thyreoidea) an dem oberen Theil der Luftröhre unterhalb des Kehlkopfes und besteht aus zwei länglichen Seitenlappen, welche durch ein schmäleres Mittelstück, den sogenannten Isthmus, miteinander verbunden sind. Der Schilddrüse ganz benachbart liegen die kleineren Nebenschilddrüsen, die wahrscheinlich nicht minder wichtige Functionen im Körperhaushalte auszuüben haben wie die Schilddrüse.

Die Arbeiten zur Aufklärung der Thätigkeit dieser Drüse beginnen mit den Versuchen Schiff's aus den Jahren 1856 und 1857, durch welche nachgewiesen wurde, daß die Exstirpation der Schilddrüse bei Hunden und Katzen häufig den Tod verursache. In den Jahren 1873 und 1878 beschrieben Gull und Ord einen eigenthümlichen Krankheitszustand, welcher, am häufigsten bei Männern, seltener bei Frauen, doch auch bei Kindern vorkommend, sich durch Ansammlung einer eigenthümlichen, schleimigen Flüssigkeit im Unterhautzellgewebe der Kranken kennzeichnet und den die Autoren Myxoedema, schleimiges Oedem, benannten. Bei der Section einer an diesem Leiden Verstorbenen machte Ord die wichtige Entdeckung, daß die drüsigen Bestandtheile der Schilddrüse verschwunden und durch Bindegewebe ersetzt seien. Da dieser Befund in der Folge bei allen Myxödematösen mit Regelmäßigkeit erhoben werden konnte, ließ sich daraus die Folgerung ziehen, daß das Zugrundegehen dieser Drüse mit den genannten Krankheitserscheinungen in ursächlichen Zusammenhang zu bringen sei. Charcot bezeichnete dieses Leiden, durch welches die davon Befallenen kretinartig und schwach wurden, sowie eine dicke Haut bekamen, als Cachéxie pachydermique. Reverdin und Kocher konnten in den Jahren 1882 und 1883 beobachten, daß durch das Abtragen eines Kropfes, bei welcher

Gelegenheit auch die Schilddrüse mit entfernt wurde, ein Zustand bei dem Operirten eintrat, welcher dem von Gull und Ord beschriebenen Myxödem fast vollkommen glich, weshalb Reverdin denselben mit dem Namen Myxoedème operatoire belegte. Schon damals (1883) versuchte Kocher, wenn auch erfolglos, die Implantation der Schilddrüse.

Durch Experimente an Thieren wurde dann weiter versucht, einen tieferen Einblick in die Erscheinungen zu gewinnen, welche durch das Abtragen, Atrophiren oder Erkranken der Schilddrüse hervorgerufen werden. Es ergab sich, daß bei den meisten Thieren (Hunden, Katzen, Mäusen ꝛc.), wenn denselben die Schilddrüse exstirpirt wurde, zweierlei Erscheinungen auftraten (Cachexia strumipriva, thyreopriva), welchen nach kurzer Zeit unter wachsender Entkräftung meist der Tod des Thieres folgte. Die eine Reihe dieser Symptome waren Tetanie-ähnliche Krampfzustände, die manchmal paralytischen Charakter zeigten und welche insgesammt als chronische Vergiftungserscheinungen gedeutet wurden (Horsley). Die zweite Reihe betraf allmählich auftretende Ernährungsstörungen, durch welche bei Erwachsenen eine Gewebsinfiltration, die Herabsetzung der Verstandeskräfte ꝛc., bei Kindern überdies die Hemmung des Wachsthums und besonders die der Knochenbildung herbeigeführt wurden (Hofmeister, von Eiselsberg). Da manche Versuchsthiere nach Entfernung der Schilddrüse nicht erkrankten und erst nach Abtragung der früher übersehenen, weil verborgen gelegenen Nebenschilddrüsen die charakteristischen, tetanischen Symptome darboten, wurde von einigen Forschern angenommen, daß die Krampfzustände auf Rechnung des Ausfallens der antitoxischen Function der Nebenschilddrüsen, die trophischen Allgemeinstörungen dagegen auf die Rechnung des Ausfallens der specifischen Function der Schilddrüse zu setzen sei.

Bei Erkrankungen der Schilddrüse, mögen dieselben congenital oder erworben sein, spielen sich ähnliche Processe ab, wie nach dem Herausnehmen des Organes. Dieselben treten jedoch in langsamer, nicht acuter Weise, sowie mit

der einen Ausnahme auf, daß die Erscheinungen der Tetanie oder Paralyse meist fehlen oder nur sehr unausgesprochen vorhanden sind. Letzterer Umstand könnte als weiterer Beleg für die Annahme herangezogen werden, daß für die Krampfzustände nicht die Insufficienz der Schilddrüse, sondern die der Nebenschilddrüsen verantwortlich zu machen sei. Die Erscheinungen der zunehmenden Dystrophie können auch einen Stillstand erfahren, wenn der Organismus genügende Widerstandskraft besitzt und die Functionen vicariirender Organe auszunützen vermag. Die Versuche der Forscher richteten sich nach diesen Erfahrungen darauf, den Stillstand oder das Zurücktreten aller dieser Erscheinungen künstlich herbeizuführen und wurde zu diesem Zwecke von Schiff Hunden eine Schilddrüse in die Bauchhöhle implantirt und ihnen später die eigene Schilddrüse am Halse weggenommen. Die Thiere erkrankten, eine Zeit lang wenigstens, nicht. Ebenso konnte man, wenn vorher die Schilddrüse entfernt worden war, durch nachheriges Einbringen eines Schilddrüsenlappens in das Abdomen die Krampferscheinungen ꝛc. für einige Zeit bannen. Es wurde bald die Bemerkung gemacht, daß die erzielte Besserung oft sehr schnell, in 1—2 Tagen eintrete, jedoch in allen Fällen keine dauernde sei. Diese Umstände legten die Vermuthung nahe, daß die Drüse ihre Heilwirkung nicht durch Einheilen und in Function Treten ausübe, sondern daß ihre wirksamen Substanzen vom Körper aufgenommen wurden und daß die Heileffecte eben so lange andauern, als noch resorbirbare Theile der Drüse vorhanden sind. In der That gelang es später (Vassale, Gley), bei Thieren, welchen die Schilddrüse weggenommen worden war, die Ausfallserscheinungen zum Schwinden zu bringen, wenn man den aus der Schilddrüse ausgepreßten Saft, der demnach die wirksamen Bestandtheile enthalten mußte, intravenös einspritzte. Die Besserung war gleichfalls nur eine temporäre, konnte aber immer mit dem gleich guten Erfolge herbeigeführt werden, wenn die Injectionen wiederholt wurden. 1889 machte Bircher den Versuch, einer Frau, die nach der Entfernung der Schilddrüse an

hochgradigem Myxödem litt, normale Thyreoideasubstanz in die Bauchhöhle einzubringen. Es trat darauf die gleiche, wie bei Thierversuchen beobachtete Besserung der Krankheitserscheinungen ein, die ebenso wie bei diesen nur kurze Zeit, etwa zwei Monate, anhielt. Durch eine zweite Implantation wurde eine länger andauernde, aber auch nicht fortbestehende Besserung erzielt. In der Folge wurden derartige Einpflanzungsversuche von vielen Forschern (Bettencourt-Serrano, Horsley, Merklen-Walther, Kocher, Rehn ꝛc.) und stets mit dem gleichen Erfolge unternommen. Murray versuchte 1891 zuerst die subcutane Anwendung eines Glycerinextractes der Schafsschilddrüse, Howitz (Kopenhagen) und Mac Kenzie und Fox versuchten fast gleichzeitig (1892) die Darreichung der Drüse per os (Schilddrüsenfütterung, englisch: thyroid feeding). Da es sich herausstellte, daß die wirksamen Substanzen der Schilddrüse durch die Verdauungssäfte keine Einbuße an ihrer Wirksamkeit erleiden, wendet man jetzt die Ingestion per os der Schilddrüse oder der daraus hergestellten vielfältigen Präparate fast ausschließlich an und hat die Methoden der Implantation und subcutanen Injection, von welchen erstere als umständlich und nicht ungefährlich angesehen werden muß, aufgegeben. Die Heilkraft der Schilddrüsensubstanz wurde in der Folge außer bei Myxödem bei einer großen Reihe von Erkrankungen, die man in Zusammenhang mit der gestörten Function der Schilddrüse bringen zu können glaubte, mit mehr oder weniger guten Resultaten erprobt. So erwies sich die Schilddrüse sehr wirksam gegen Kropf des jugendlichen Alters, gegen skrophulöse Lymphdrüsenschwellungen, gegen gewisse Hauterkrankungen, so besonders gegen Psoriasis, chronisches Ekzem, ferner gegen Lupus, Ichthyosis ꝛc. Die Drüse entfaltet einigen Erfolg gegen Akromegalie, Mittelohrsklerose, Anämie ꝛc. Man beobachtete auch, daß bei Gebrauch von Thyreoideasubstanz Fettleibige rasch und ausgiebig an Gewicht verlieren, weshalb die Schilddrüsenmedication bei Obesitas empfohlen wurde. Bei Einnahme zu großer Dosen oder bei zu lange fortgesetzter Behandlung mit Schilddrüsensubstanz

stellt sich eine Reihe beängstigender Erscheinungen bei den Patienten ein, die als »Thyreoidismus« bezeichnet wurden. Diese Erscheinungen äußern sich vornehmlich in der Erweiterung aller Gefäße, ungewöhnlicher Erregung des Nervensystems, in Pulsbeschleunigung, Dyspnöe, Schlaflosigkeit, Schwindel, Kopfweh, Zittern, Erbrechen, Diarrhöe ꝛc. Selbst Delirien können auftreten. Der Körper magert stark ab. v. Nothafft berichtet über einen Fall, bei welchem außer diesen Symptomen sich eine rapide Anschwellung des Halses, Glotzaugen, sowie Zittern entwickelten, so daß Morbus Basedowii vorgetäuscht wurde. Albuminurie und Glykosurie wurden ebenfalls beobachtet. Aus allem diesem ist man gezwungen, den Schluß zu ziehen, daß der Schilddrüse eine innere Thätigkeit oder Secretion zukommen müsse, deren Product für die Aufrechterhaltung der Gesundheit unumgänglich nothwendig ist. Dieses Secret könnte in zweierlei Weise wirken. Einerseits könnte es verschiedene Substanzen, welche aus dem Stoffwechsel hervorgehen und welche auf den Gesammtorganismus, insbesonders auf das Nervensystem giftig einwirken, neutralisiren oder zerstören (Lindemann, Centralblatt für allgemeine Pathologie und Therapie, 1891, Band II). Andererseits könnte es auf das Nervensystem eine stimulirende Wirkung ausüben, welche sich in erhöhter Thätigkeit aller die Ernährung und das Wachsthum vermittelnden Zellen äußern würde. Es erfahren in der That alle Stoffwechselvorgänge im Organismus durch Schilddrüsendarreichung eine Steigerung, die sich durch Ausscheidung eines an Harnstoff und an Harnsäure reicheren Urins, der überdies auch mehr Chloride und Phosphate enthält, durch größeren Sauerstoffverbrauch und durch erhöhte Kohlendioxydausscheidung kundgiebt. Bei der Basedow'schen Krankheit nimmt man an, daß die Thätigkeit der Schilddrüse krankhaft gesteigert sei, wodurch die oben geschilderten Vergiftungssymptome auftreten, welche man auch nach Einnahme zu großer Dosen des Organes beobachten konnte. Munck (Referat: Deutsche medicinische Wochenschrift, 1897, Vereins-Beilage 7, S. 45) bestreitet die oben dar-

gelegte Ansicht von der Zerstörung gewisser, das Nervensystem treffender, giftiger Stoffwechselproducte durch die Schilddrüse. Nach Blum (70. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte zu Düsseldorf, September 1898; Congreß für innere Medicin, Karlsbad, April 1899) ist die Schilddrüse kein Organ mit innerer Secretion im Sinne Brown-Séquard's, sie giebt nämlich keinerlei physiologisch wirksames Secret ab, sondern sie greift mittelst supponirter Fangsubstanzen in ihrem Gewebe bestimmte, im Körper durch den Stoffwechsel continuirlich entstehende Gifte auf. Es spielt sich in der Drüse nachweisbar ein Jodirungsproceß ab, durch welchen das dort als Toxalbumin abgelagerte, schädigende Agens abgeschwächt oder, bei vollständiger Sättigung mit Jod, ganz entgiftet wird. Diese Anschauung dürfte dem im Organismus stattfindenden Vorgange am nächsten stehen.

Außer ihrer chemischen Wirksamkeit wird der Schilddrüse von manchen Seiten auch eine mechanische zugesprochen. Das Organ soll nämlich als Regulationsapparat des Blutzuflusses zum Gehirn dienen. Ob die Drüse in der That diese Aufgabe erfüllt, ist zur Zeit nicht entschieden.

Seit langem waren schon die Bemühungen der Forscher darauf gerichtet, die wirksamen Bestandtheile der Schilddrüse zu isoliren und ihre chemische Constitution kennen zu lernen. Baumann gelang es zuerst, in der Schilddrüse Jod nachzuweisen und konnte dieser Forscher durch eine ziemlich eingreifende chemische Behandlung das Jodothyrin (früher Thyrojodin genannt) gewinnen (siehe Jodothyrin, S. 369), welches in der Drüse jedoch nicht als solches vorkömmt, sondern in Form einer Eiweißverbindung, in welcher das Jod derart fest gebunden ist, daß aus derselben das Thyrojodin sich nur abspalten läßt, wenn das Eiweißmolecül zerstört wird (Tambach, Zeitschrift für Biologie, 1898, S. 549). Dem Jodothyrin kömmt die gleiche Wirkung auf Kröpfe zu, wie der Schilddrüse selbst, es bewirkt eine Verkleinerung derselben. Fraenkel isolirte aus der Schilddrüse das Thyreoantitoxin (siehe S. 377), Notkin das Thyreo-

proteïd (siehe S. 381). Hutchinson (Journal of Physiology, 1896; Brit. med. Journ., 1897) konnte zwei jodhaltige Körper aus der Schilddrüse isoliren, einen, der den Verdauungssäften widersteht, welcher eine nukleïnartige Verbindung darstellt, und einen verdaulichen, das Thyreokolloid, welcher nach seiner Ansicht der wirksamere ist. Blum glaubt im Thyrogēn (s. S. 382) die Stammsubstanz des Jodothyrins gefunden zu haben. Oswald (Zeitschrift für physiologische Chemie, 1899, Bd. XXVII) isolirte eine wirksame Substanz der Schilddrüse in Form eines Globulins, welche er Thyreoglobulin nannte. Dieser Körper wird aus seiner Lösung in Natriumchlorid durch eine halbgesättigte Ammoniumsulfatlösung ausgeschieden und enthält 1·50—1·75 Procent Jod, etwa 2 Procent Schwefel, jedoch keinen Phosphor. Nach diesem Autor werden dieses Globulin, sowie ein jodfreies Nukleoproteïd wahrscheinlich vom Epithel der Drüse secernirt und im Kolloidtheile derselben aufgespeichert, um nach Bedarf als antitoxisch und anderweitig wirksame Körper in Thätigkeit zu treten. Gautier (Compt. rend., Bd. CXXIX, S. 929 und 936; Bd. CXXX, S. 284; Bullet. de la société chimique, 1900, Nr. 1, S. 2) hat in der Schilddrüse eine relativ beträchtliche Menge Arsen (0·85 Mgr. auf 100·0 frischer Drüse) aufgefunden. Nach Tambach ist die Schilddrüse Inosit-haltig.

Die Schilddrüse hat, wie schon früher erwähnt, die ausgedehnteste medicinische Anwendung gefunden. Sie wird nur mehr selten in frischem Zustande, dagegen häufig als gereinigtes und getrocknetes Präparat, als Thyreoidin, ferner in Form von Extracten, von Aiodin, Jodothyrin, Thyreokolloid ꝛc. gereicht. Die Krankheiten, gegen welche die Drüse bisher in Anwendung gezogen wurde, sind die folgenden:

1. Myxoedema in allen seinen Varietäten. Bei dem congenitalen Myxödem entfaltet das Mittel die größte Wirksamkeit, wodurch stets die günstigsten Resultate erzielt werden. Dieselben sind jedoch in weitaus den meisten Fällen nur solange anhaltend, als die Medication fortgesetzt wird. Beim Wegfallen der Medication macht sich eine allmähliche

stetige Verschlimmerung geltend. Um derselben zu begegnen, ist es nöthig, von Zeit zu Zeit die Schilddrüsenmedication zu wiederholen und sollte dies nach Nielsen's Vorschlag während der ganzen Lebenszeit geschehen. Wirkliche Heilerfolge bei Myxödem durch Schilddrüsenmedication wurden nur wenige verzeichnet und könnten diese, mit Coats, dadurch erklärt werden, daß der Gehirnanhang durch diese Behandlung hypertrophisch werde und so in den Stand gesetzt wird, die Function der Schilddrüse auf sich zu nehmen, für welche Ansicht als Stütze die physiologischen Versuche an Hunden und Kaninchen angeführt werden, nach welchen durch Entfernung der Schilddrüse eine Vergrößerung der Hypophysis beobachtet wurde (Hofmeister, Stieda, Vassale u. A.). Bei dem congenitalen Myxödem der Kinder wurde wohl eine Besserung des Wachsthums ꝛc., jedoch nur höchst selten (Jamin) ein Zurückgehen der Symptome des psychischen Zustandes beobachtet. Diese Thatsache könnte mit der Erfahrung Goldberg's in Einklang zu bringen sein, nach welcher bei thyroidectomirten jungen Thieren wesentliche Veränderungen an der Nervensubstanz beobachtet wurden. Bei sporadischem und endemischem Kretinismus waren die durch Schilddrüsensubstanz erzielten Erfolge gleich gute, obzwar dieselben meist nur allmählich zu Tage traten.

2. Struma. Die Thyreoideamedication erwies sich in diesen Fällen, bei Erwachsenen selten, bei Kindern häufig, erfolgreich. Cystische, sowie carcinomatöse Strumen blieben unbeeinflußt, während die Wirksamkeit der Schilddrüse am kräftigsten bei parenchymatösen Kröpfen durch ein meist rapides Zurückgehen derselben sich bemerkbar macht. Bei allen Arten von Kröpfen konnte man aber durch Schilddrüsendarreichung eine Herabminderung der functionellen Störungen beobachten.

3. Morbus Basedowii. Während von einigen Forschern erklärt wird, daß dieses Krankheitsbild unter dem Einflusse der übernormalen Thätigkeit der Schilddrüse zu Stande komme, haben andere Autoren bei eben derselben Erkrankung

die Schilddrüsendarreichung versucht und wollen einige derselben wesentliche Erfolge davon gesehen haben, insbesonders die Verminderung der Tachykardie, des Zitterns, die Verkleinerung des Kropfes. Eine Besserung könnte, wenn obige Ansicht die richtige ist, nur dann möglich sein, wenn die abnorm gesteigerte secretorische Thätigkeit der Drüse gleichzeitig auch krankhaft verändert wäre. Von den meisten Beobachtern wird jedoch über die Erfolglosigkeit der Cur gegen Basedow's Krankheit berichtet. In einigen Fällen, in welchen Verschlechterung eingetreten war, soll erwähnenswerther Weise die Darreichung von Thymussubstanz günstig eingewirkt haben.

4. Obesitas. Durch die Beobachtung, daß bei Schilddrüsengebrauch eine rapide Körperabnahme erfolge, wurde man darauf geführt, dieses Organ gegen Fettleibigkeit zu versuchen. Der Einfluß auf den Stoffwechsel ist ein ausgesprochener. Es wird eine große Menge von Fett und Kohlehydraten, sowie eine kleinere Quantität von stickstoffhaltigem Material aus dem Körper ausgeschieden. Im Harne erscheinen der Harnstoff, die Gesammtstickstoff-, Phosphorausscheidung, die Harnsäure, Chloride ꝛc. vermehrt. Gleichwohl ist gerade bei diesen Fällen mit der größten Vorsicht zu Werke zu gehen, da leicht plötzliche, üble Zufälle (Collaps, Exitus letalis) in Folge der wesentlich gesteigerten Herz- und Nierenthätigkeit vorkommen können. Von mehreren Forschern wird deshalb auch abgerathen, bei Obesitas die Schilddrüsentherapie anzuwenden (Ebstein, Blum ꝛc.).

Die Schilddrüse wurde ferner bei vielen Krankheitszuständen angewendet, welche man in ursächlichen Zusammenhang mit der Function der Schilddrüse bringen zu können glaubte, so bei Akromegalie, die manchmal mit Myxödem vergesellschaftet vorkommt, bei Anämie, Hämophilie, Morbus Addisonii, Osteomalacie, Epilepsie, Uterusfibromen, Menorrhagien, Laktationsbeschwerden, deformirender Arthritis, Mittelohrsklerose, Arteriosklerose, Syphilis, gegen Blutstauungen der Prostata, Diabetes, Neurasthenie und namentlich gegen eine Reihe von Hautkrankheiten, gegen

welche sich die Behandlung mehr oder minder erfolgreich zeigte.

Gegenindicirt ist die Schilddrüsenmedication in allen Fällen, in welchen Alterationen des Herzens, der Leber und der Nieren bestehen. Bei Beginn der Behandlung mit Schilddrüsenpräparaten ist stets große Vorsicht zu gebrauchen, um die Aufnahmsfähigkeit des Kranken zu ermitteln und danach die Dosirung einzurichten. Man beginnt daher mit sehr kleinen Dosen und steigt nur allmählich zu größeren. Der Patient ist fortgesetzt zu überwachen. Beim Eintreten unangenehmer Nebenerscheinungen, wie Aussetzen des Pulses, Palpitationen 2c., muß die Dosis sofort verringert oder die Cur ganz ausgesetzt werden.

Aiodin.

Die Firma Hoffmann-La Roche & Co. in Basel, stellt dieses Präparat nach folgendem patentirten Verfahren (Deutsches Reichs-Patent, Nr. 102366) dar: Man arbeitet 1 Kgr. frische, vom Fett befreite Schildrüsen, die zu einem sehr feinen Brei zerhackt wurden, mit 3 Kgr. einer 0·75procentigen Kochsalzlösung einige Stunden gut durch und trennt sodann die Lösung durch Centrifugiren von den festen Theilen, welche noch ein zweites Mal in der gleichen Weise behandelt werden. Beide Auszüge klärt man durch Filtriren, worauf den vereinigten Filtraten 300·0 einer 10procentigen Tanninlösung zugemischt werden. Die sogleich entstehende gelatinöse Ausscheidung, welche sämmtliche wirksame Bestandtheile der Schilddrüse, nämlich die Proteïde, die basischen Bestandtheile sowie das Pseudomucin enthält, wird durch Erwärmen auf 70—80° filtrirfähig. Man kann auch derart verfahren, daß in das auf 70—80° erwärmte Filtrat die Tanninlösung eingegossen wird. Man filtrirt nun die Flüssigkeit, welche sich als vollkommen jodfrei erwies, vom Niederschlag ab, wäscht ihn mit Wasser aus und trocknet ihn. Das Präparat stellt nach dieser Bereitungsweise ein lockeres, geruch- und geschmacklosses Pulver dar, welches in Wasser unlöslich ist. Es

enthält durchschnittlich 0·40 Procent Jod und entspricht, auf dieses bezogen, 1·0 desselben 10·0 der frischen Drüse. Die Darstellung des Aiodins wurde in dem Bestreben unternommen, einen unbegrenzt haltbaren Körper von stets gleicher Zusammensetzung zu gewinnen, welcher an Wirksamkeit der Gesammtschilddrüse nicht nachstände. Die Erfahrungen der Praxis haben nämlich ergeben, daß den aus der Schilddrüse bisher isolirten activen Principien, dem Jodothyrin Baumann's, Thyreoproteïd Notkin's, Thyreoantitoxin Fränkel's nicht die gleiche Wirksamkeit wie der Gesammtdrüse zukomme, ferner auch, daß der therapeutische Werth der Schilddrüse nicht ausschließlich durch deren Jodgehalt bedingt sei. Es hätte sonst die Milz, welche mehr Jod als die Thyreoidea enthält, erfolgreich diese letztere ersetzen können, was nach praktischen Versuchen nicht der Fall war. Durch das Tannin werden sämmtliche Eiweißstoffe des Schilddrüsenauszuges, sowie das darin stets in größerer oder geringerer Menge vorhandene Mucin-(colloide Substanz) und die sicher auch wirksamen Basen in einer Form ausgefällt, von welcher Lewin nachwies, daß dieselbe leicht wieder gelöst werde und daß sie eine normale künstliche Verdauung liefere. Das Aiodin ist demnach wohl im Stande, die Schilddrüse in ihrer Gesammtwirkung und damit die Fütterung mit frischen oder trockenen Schilddrüsenpräparaten, die alle leicht dem Verderben unterliegen und dann toxische Wirkungen entfalten können, vollständig zu ersetzen. Dementsprechend konnte Lenz (Berliner klinische Wochenschrift, 1898, Nr. 17) bei Struma, Myxödem, scrophulösen Lymphdrüsen sehr günstige Erfolge erzielen und zeigte sich das Präparat, bei thyreoidectomirten Hunden vergleichsweise mit Jodalbumin, dem Ausgangsmaterial für Jodothyrin, angewandt, diesem überlegen, indem dasselbe die tetanischen Erscheinungen wirksamer hintanhält und den letalen Ausgang hinausschiebt. Das gleiche günstige Resultat erzielte Jaquet bei einer Reihe von eingehenden Thierversuchen.

Aiodin wird nur in Tablettenform zu 0·10, 0·30 und 0·50 in den Handel gebracht und entsprechen die einzelnen

Tabletten in Bezug auf ihren Gehalt an wirksamen Substanzen den bezüglichen gleichen Gewichten der frischen Schilddrüse. Man verordnet 3—6 Stück täglich der Tabletten zu 0·30 oder 0·50, Kindern werden ebenso oftmal im Tage die 0·10 schweren Tabletten gereicht.

Jodothyrin, Thyrojodin, Thyreïn.

Die Darstellung dieser jodhaltigen Verbindung, welche Baumann aus der Schilddrüse gewann (Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiol. Chemie, Bd. 21, S. 319) ist den Farbenfabriken vorm. Friedrich Bayer & Co. (Elberfeld) durch Patente geschützt. Nach dem ursprünglichen Verfahren wurde diese in der Schilddrüse als solche nicht präexistirende Substanz erhalten, indem die sorgfältig präparirten Drüsen mit ihrem vierfachen Gewichte einer 10procentigen Schwefelsäure durch 20—30 Stunden gekocht wurden, wobei ein feinflockiger, brauner Niederschlag sich absonderte, der nach dem Erkalten von der sauren Flüssigkeit abfiltrirt wurde. Die Menge desselben betrug je nach der Dauer des Kochens $^3/_4$—$1^1/_4$ Procent vom Gewichte der verarbeiteten Drüsen. (In der sauren Flüssigkeit ist ein ganz geringer Theil des Jodothyrins gelöst enthalten, er kann daraus gewonnen werden, wenn man den größten Theil der Schwefelsäure durch Baryumcarbonat entfernt und das Filtrat auf $^1/_5$—$^1/_6$ des ursprünglichen Volumens eindampft; nach dem Erkalten scheidet sich der größere Theil des gelösten Jodothyrins ab.) Der noch feuchte Niederschlag wurde zur weiteren Reinigung mit viel Alkohol von 90 Procent wiederholt ausgekocht, wodurch das Jodothyrin allmählich völlig in Lösung geht. Nach dem Abdunsten der weingeistigen Lösungen im Wasserbade verreibt man den Rückstand mit dem etwa zehnfachen Gewichte von Milchzucker und zieht sodann das Gemisch mit Petroleumäther oder mit einem Gemenge von wasserfreiem Aether und Petroleumäther aus, wodurch Fette und Fettsäuren entfernt werden. Um die reine Substanz vom Milchzucker abzuscheiden, löst man die Verreibung in einer kleinen

Menge von kalter, verdünnter Natronlauge auf, filtrirt, wenn nöthig, die Lösung und scheidet aus derselben durch Ansäuern das Jodothyrin in Flocken aus. Dieses wird abfiltrirt, ausgewaschen, nochmals in verdünnter Natronlauge gelöst und mit Salz- oder Schwefelsäure neuerdings gefällt. Durch diese Behandlung beseitigt man, unter nur geringem Verluste an wirksamer Substanz, einen Theil der beigemengten, gefärbten Stoffe.

Nach späteren, obiger Firma ertheilten Patenten kann die Isolirung der wirksamen Substanz der Schilddrüse nicht nur durch Säuren und Alkalien geschehen, wie eben angegeben wurde, sondern auch durch künstliche Verdauung mittelst Magensaftes. Man verwendet hierzu am besten einen künstlichen Verdauungssaft von 3 pro Mille Salzsäure und läßt diesen zwei Tage lang bei 40° auf die Schilddrüsen einwirken. Dieselben werden dadurch bis auf das Jodothyrin fast vollständig gelöst. Das von der Lösung der Hemialbumosen und Peptone abgetrennte Jodothyrin wird in weniger gefärbtem Zustande erhalten als beim Kochen mit Säuren.

Nachdem durch die Untersuchungen anderer Forscher festgestellt worden war, daß das Jodothyrin nicht als solches, sondern mit Eiweißkörpern verbunden in der Schilddrüse enthalten ist, wurde das Verfahren der Darstellung dieses Körpers dahin umgeändert (D. R.-P. Nr. 91001), daß die präparirte Schilddrüse mit 0·75procentiger physiologischer Kochsalzlösung in der Kälte digerirt und die erhaltene Lösung behufs Ausfällung des im angewandten Lösungsmittel unlöslichen Theiles der Jodothyrin-Eiweißverbindung (Globulinsubstanz, Thyrojodglobulin) mit Wasser verdünnt und hierauf der gelöst gebliebene Theil (Serumalbuminsubstanz, Thyrojodalbumin) durch Kochen unter Zusatz von Essigsäure oder ähnlich wirkenden Säuren ausgefällt wurde. In einfacherer Weise gelangt man auch zum Ziele, wenn man das Lösungsgemisch der beiden Eiweißkörper unter Zusatz von Essigsäure oder ähnlichen Säuren kocht. Aus den genannten Jodothyrin-Eiweiß-

verbindungen wird das Spaltungsproduct Jodothyrin, wie früher beschrieben, durch Kochen mit verdünnter Schwefelsäure oder mit Alkalien, durch Behandeln mit Magensaft und durch nachfolgende Reinigung erhalten.

So dargestellt bildet das Jodothyrin nach dem Trocknen ein bräunlich gefärbtes Pulver, welches in Wasser, Aether oder Chloroform unlöslich ist, sich dagegen leicht in Alkalien oder Soda, ferner in concentrirter Mineralsäure oder in Eisessig löst. Aus der stark verdünnten, essigsauren Lösung wird es durch gelbes Blutlaugensalz, durch Phosphormolybdänsäure oder Phosphorwolframsäure, durch $HCl + HgCl_2$ gefällt. Jodothyrin giebt weder die Biuretprobe, noch die Millon'sche Reaction. Nachdem es mit dem Ehrlich-Biondi'schen Farbengemisch sich einheitlich blaugrün färbt, hält Posner (Berliner klinische Wochenschrift, 1898, Nr. 11, S. 242) es für ein Jod-Nukleoalbumin. Erhitzt entwickelt es den Geruch nach Pyridinbasen. Das Jod ist darin in sehr fester Bindung enthalten, es wird durch Alkalien nur schwer abgespalten, auch Natriumamalgam bewirkt nur sehr allmählich die Abtrennung desselben. Die Elementaranalyse ergab (Roos, Zeitschrift für physiologische Chemie, 1898, 25, S. 242) für das Jodothyrin die folgenden Werthe: C = 58·24, H = 7·43, N = 8·91, S = 1·40, J = 4·31, Cl = 0·40, eisenhaltige Asche = 0·40. Baumann hatte einen höheren Jodgehalt gefunden. Aus menschlichen Schilddrüsen wurden dem Jodothyrin ähnliche Producte, die jedoch nur 1·31—2·58 Procent Jod enthielten, isolirt.

Durch zahlreiche Beobachtungen ist festgestellt worden, daß das Jodothyrin alle diejenigen Wirkungen hervorzurufen vermag, welche bei der Schilddrüsentherapie bis jetzt als charakteristische erkannt worden sind: 1. die Wirkung auf Kröpfe; 2. die Beeinflußung des Stoffwechsels bei Thieren (Roos, Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, Bd. XXI, Heft 1, S. 19) und bei Menschen (Treupel, Münchener medicinische Wochenschrift, 1896, Nr. 6); 3. Vergiftungserscheinungen bei größeren Dosen, welche als »Thy-

reoidismus« bezeichnet werden; 4. die specifische Wirkung der Schilddrüse bei Myxödem.

Schiff (Wiener medicinische Presse, 1897, Nr. 8, S. 251) hat dagegen durch Stoffwechselversuche, die er mit Jodothyrin und Schilddrüsensubstanz an Thieren vornahm, nachgewiesen, daß der letzteren in Bezug auf Stickstoff- und Phosphorsäureausscheidung eine viel größere Wirksamkeit zukomme als dem ersteren. Nach seinen Ergebnissen wäre man daher nicht berechtigt, in der Praxis die Schilddrüsensubstanz durch das Jodothyrin zu ersetzen.

Der Jodgehalt in frischen Hammelschilddrüsen, die präparirt und vom Fett befreit, ein Gewicht von 3—5·0 zeigen, schwankt gewöhnlich von 0·26—0·44 Mgr. in 1·0. Doch kann derselbe ausnahmsweise bis zu 1·56 Mgr. ansteigen. Das Jodothyrin des Handels ist nicht das chemisch reine Präparat, sondern eine Verreibung desselben mit Milchzucker, so daß jedes Gramm 0·3 Mgr. Jod enthält, wonach dessen Wirkung derjenigen des gleichen Gewichtes der frischen Drüse, im Durchschnitt genommen, entspricht. Jodothyrin ist in Pulverform, sowie in Tabletten à 0·30, entsprechend 0·30 frischer Drüse und 0·10 Mgr. Jod enthaltend, im Handel erhältlich.

Was die Dosirung des Präparates betrifft, so beginnt man stets mit der Verabreichung der kleinsten Gaben, welche allmählich, jedoch nicht allzuhoch, gesteigert werden. Die höchste zulässige Tagesgabe im Allgemeinen beträgt 3·0 = 10 Tabletten. Nur bei Fettleibigkeit greift man zeitweise zu höheren Gaben, wenn die Abnahme des Körpergewichtes eine zu geringe ist und vermindert die Dosis sofort, wenn der Gewichtsverlust zu rasch vor sich geht. Die Anfangsgabe ist aber auch bei Obesitas eine Tablette pro die. Wenn diese reactionslos vertragen wird, steigt man von 4 zu 4 Tagen um eine Tablette, so daß man nach zwei Wochen auf 1·50 angelangt ist, bei welcher Menge man eine Woche stehen bleibt, worauf je nach dem Ergebniß noch mehr oder weniger Jodothyrin zugeführt wird.

Bei Struma sind durchschnittlich Dosen von vier Tabletten pro die erforderlich, bei Psoriasis Tagesgaben von 4—6·0. Bei Myxödem, Rachitis der Kinder muß genau beobachtet und individualisirt werden.

Es hat sich die bemerkenswerthe Erscheinung ergeben, daß das Jodothyrin bei parenchymatösen Strumen schneller als die frischen Schilddrüsen und die daraus hergestellten Tabletten wirkte, ferner, daß es (Mossé, Toulouse) einen günstigeren Einfluß auf die Muskelenergie und auf die Widerstandskraft gegen Ermüdung ausübte, als die frische Drüse. Es mag dieser Umstand davon abzuleiten sein, daß die Abspaltung des Jodothyrins aus den Eiweißkörpern durch die Verdauungsprocesse im Organismus nur allmählich und vielleicht unvollständig erfolgt, und daß durch die Fäulnißprocesse des Darmes ein Theil der Substanz in unwirksame Producte umgewandelt wird. Demgegenüber wird das Jodothyrin offenbar so schnell resorbirt, daß es den Fäulnißprocessen im Darme gar nicht ausgesetzt wird.

Die Gegenindicationen sind beim Jodothyrin die gleichen wie bei den übrigen Schilddrüsenpräparaten (siehe Schilddrüse, S. 367).

E. von Cyon stellte fest (Centralblatt für Physiologie, 1898, 12), daß Natriumjodid dem Jodothyrin entgegengesetzt wirke, indem letzteres die durch Atropin veranlaßte Lähmung des nervus vagus aufhebt, während ersteres die in Folge Muscarinvergiftung erhöhte Erregbarkeit desselben herabsetzt.

Mabille (Rheims) hat gefunden, daß die unangenehmen Nebenerscheinungen, die bei längerer Darreichung von Jodothyrin und überhaupt aller Schilddrüsenpräparate auftreten, wirksam durch die gleichzeitige Zufuhr von Arsen (Liquor arsenicalis Fowleri 10—15 Tropfen) hintangehalten werden können. Nach Mabille empfahl auch Ewald die arsenige Säure (0·002—0·004—0·008 pro die) als sehr wirksames Corrigens gegen die Symptome des Thyreoidismus.

(In Frankreich werden die Jodothyrin-Tabletten unter dem Namen »Comprimés Vicario«, jedes Stück 0·25 schwer, verkauft.)

Jodothyroidin.

Catillon (Les nouveaux remèdes, 1897, 129) bezeichnet mit Jodothyroidin ein Schilddrüsenpräparat, welches er durch Verdauung der Drüsensubstanz mit einem proteolytischen Enzym (Pankreatin) herstellt. Der Lösungsrückstand wird auf einem Filter mit Petroleum entfettet, in schwacher Natriumcarbonatlösung aufgelöst, die Lösung wird filtrirt und aus derselben durch Zusatz von Schwefelsäure der wirksame Körper ausgefällt.

Opothyreoidinum.

Merck, Darmstadt, stellt dieses Präparat nach Poehl's Methode aus Schilddrüsen dar. Es wird zu 0·5—0·10 pro dosi, 0·15—0·60 pro die angewendet.

Peptothyroidin.

Maurange (Wiener medicinische Presse, 1897, Nr. 49) erhielt aus der Schilddrüse durch künstliche Verdauung derselben mit Pepsin und Salzsäure dieses Präparat. Zur Darstellung des Vinum Peptothyroidini zerhackt man 100·0 der Schilddrüse und digerirt den Brei mit 500·0 Wasser, welchem 2·0 Pepsin und 15·0 Weinsäure zugesetzt wurden. Um sich zu vergewissern, daß die Peptonisirung eine vollständige ist, setzt man dem Filtrate einige Tropfen Salpetersäure zu, welche keine Fällung hervorrufen dürfen. Das Filtrat wird mit doppeltkohlensaurem Natrium vorsichtig neutralisirt, worauf man vom entstehenden Natriumtartrat abfiltrirt und das Filtrat im Vacuum bei einer Temperatur, die 45° nicht übersteigen darf, bis zur Sirupdicke eindampft. Die erhaltene Flüssigkeit wird mit 7·5 Liter eines 10procentigen Weines

gemischt und das Gemenge nach zwei Tagen nochmals filtrirt. Nach obigem Verfahren kann man das Schilddrüsenpräparat auch in trockenem Zustande sowie als Sirup erhalten, in welch letzterem Falle gleiche Mengen Alkohol und Glycerin zugefügt werden. Die Haltbarkeit der auf diese Weise hergestellten Medicamente soll eine unbeschränkte sein.

Schilddrüsenextract nach Stuart.

Man schneidet (Wiener medic. Blätter, 1891, 672) unmittelbar nach Tödtung eines gesunden Schafes dessen Schilddrüse aus, befreit sie vom Fett und Bindegewebe, zerschneidet sie sodann und läßt sie mit einem Gemisch von je 1 Theil Glycerin und 0·5procentiger Carbolsäurelösung (auf jeden Drüsenlappen je 2 Cbcm. Mischung) 24 Stunden lang in einem mit Wattepfropf verschlossenen Gefäße an einem kühlen Orte stehen. Nach dieser Zeit wird das Gemenge durch ein sterilisirtes Leinwandtuch gepreßt, wobei eine trübe fleischfarbene Flüssigkeit erhalten wird, die in einer Glasstöpselflasche eine Woche lang haltbar ist. Bei der Herstellung dieses Extractes sind nur durch Carbolsäure und Hitze sterilisirte Gefäße und Geräthe zu verwenden. Zur Darstellung eines gut haltbaren Schilddrüsenpulvers vermischt man den oben erhaltenen Preßsaft mit einer bestimmten Menge von Milchzucker und trocknet das Gemisch auf Glasplatten. Nach subcutaner Injection dieses Extractes (eine Pravaz'sche Spritze voll, wöchentlich zweimal) beobachtete Hertig Besserung von Myxödem, daneben auch eine erhebliche Vermehrung der Harnmenge.

Schilddrüsenextract-Pillen.

Apotheker Benzon bereitet diese Pillen in folgender Weise: Man befreit Kalbsschilddrüsen soweit als möglich von Häuten und Fett, zerschneidet sie dann fein, breitet sie in möglichst dünner Schicht auf flachen Schalen aus und trocknet sie durch

14 Tage bei 40—50°. Danach werden die Drüsen zerrieben und mit Aether behandelt, welcher die ansehnlichen Mengen des vorhandenen Fettes entfernt, wodurch das Präparat haltbar gemacht wird und sich nach dem Verjagen des Aethers fein pulvern läßt. Aus diesem Pulver werden mit Hilfe von Sirupus simplex 0·10 schwere Pillen geformt, die sowohl mit wie ohne Cacaoüberzug abgegeben werden.

Der Trockenrückstand der frisch 4—5·0 wiegenden Kalbsdrüse beträgt nach der Behandlung mit Aether etwa 18·5 Procent.

Es wurde täglich die etwa einer halben frischen Drüse entsprechende Menge von Pillen gegeben.

Schilddrüsenpräparat der Dresdener Hofapotheke.

Da der Fleischer zumeist kaum in der Lage ist, die nicht leicht auffindbaren Schilddrüsen zu liefern, werden dieselben auf dem Dresdener Schlachthofe von einem der angestellten Thierärzte den frisch geschlachteten Thieren entnommen, sodann zur Abtödtung etwaiger Culturen mit Alkohol abgespült und auf Filtrirpapier getrocknet. Um ein späteres Ranzigwerden zu verhindern, entfernt man sorgfältig alle Fetttheile, wiegt dann die Drüsen klein und trocknet sie schnell und gründlich bei 30° im Vacuum. Das so gewonnene Präparat hat einen nicht unangenehmen Geruch, es wird unter Zugabe von Milchzucker zu Tabletten geformt, deren jede einem Gehalte von 0·30 frischer Schilddrüse entspricht.

Thyradēn.

Das Thyradēn, Extractum thyreoideae Haaf, der Firma Knoll & Co., Ludwigshafen a. Rh., wird aus der sorgfältig von Fett und Bindegewebstheilen befreiten Schilddrüse derart gewonnen, daß die zerkleinerten Organe mit physiologischer Kochsalzlösung extrahirt werden, worauf man zur Fällung der unwirksamen Bestandtheile Aether-Alkohol

zusetzt. Das Filtrat wird bei niedrigen Wärmegraden zur Trockene gebracht und mit Milchzucker in solcher Menge verrieben, daß 1·0 des fertigen Präparates 2·0 der frischen Drüse entspricht und 0·72 Mgr. Jod enthält. Letztere Jodmenge ist in etwa 7 Mgr. Jodothyrin vorhanden. Durch diese Bereitungsweise werden die sämmtlichen wirksamen Bestandtheile in der natürlichen, unveränderten Form, in welcher sie in der Schilddrüse vorkommen und in der gesammten Menge erhalten. Das Endproduct ist ferner unbegrenzte Zeit haltbar und stets frei von Nebenwirkungen, da alle leicht zersetzlichen Stoffe, die Giftwirkungen entfalten könnten, entfernt wurden. Thyradēn ist geruch- und geschmacklos und in Folge der genauen Dosirung des Jodgehaltes von gleichmäßiger Wirkung. Man wendet das Präparat zu 0·15—0·30 pro dosi, 1·0—1·50 pro die, oder in Form von Tabletten, deren jede 0·30 der frischen Drüse enthält, zu 1—2 Stück 3—5 Mal täglich an.

Thyreoantitoxin.

Dieser wahrscheinlich vom Guanidin derivirende Stoff der Formel $C_6H_{11}N_3O_5$ wurde von Fraenkel aus der Schilddrüse isolirt. Dieser Forscher verfuhr (Wiener klinische Rundschau, 1895, 758) in der Weise, daß er jeden aus der Schilddrüse hergestellten Auszug, jede Fällung, jedes Filtrat an sich und an anderen Menschen, sowie an Thieren auf die charakteristische Wirkung (Verlust an Körpergewicht ꝛc.) prüfte. Große Mengen aus Amerika bezogener Schilddrüsen wurden kalt und warm macerirt sowie ausgekocht. Die Macerationen wurden aufgekocht und nahe am Sieden tropfenweise mit Essigsäure versetzt, wodurch alle Albumine und Nukleoalbumine ausgefällt wurden. Der Niederschlag war wirkungslos, das Filtrat zeigte sich wirksam. Dieses wurde zur Beseitigung des Leimes mit Bleiacetat versetzt und im Filtrat das überschüssige Blei durch Schwefelwasserstoff entfernt. Das Filtrat

vom Schwefelblei wurde zu einem Sirup eingedampft, der mit Alkohol aufgenommen wurde; durch Aether oder Aceton ließ sich ein Stoff abscheiden, der auf Glasplatten aufgestrichen und im Vacuum eingetrocknet wurde. Fraenkel bezeichnet das so erhaltene Präparat als das essigsaure Salz der gesuchten Substanz. Es soll krystallisirt erhalten worden sein, welche Angabe jedoch bezweifelt wird, da das Product sehr hygroskopisch ist. Vielmehr dürfte es sich um ein sogenanntes »Lamellenpräparat« handeln. Diese Substanz giebt mit einer Anzahl von Alkaloidreagentien, wie Kaliumquecksilberjodid, Kaliumwismuthjodid, Phosphorwolframsäure Niederschläge; mit Goldchlorid, Platinchlorid und Quecksilberchlorid entstehen langsam Fällungen, die alkoholische Lösung giebt mit Sublimat einen intensiv weißen Niederschlag. Mit Gerbsäure entsteht keine Fällung, ammoniakalische Silberlösung giebt keinen Niederschlag, wohl aber bewirkt wässerige Silbernitratlösung eine größtentheils in Salpetersäure lösliche, flockige Fällung.

Nach diesen Versuchen Fraenkel's wären diejenigen Handelspräparate, welche den durch Alkohol erzeugten Niederschlag verwenden, werthlos, da der wirksame Stoff in Alkohol löslich ist. Baumann, dem wir die Kenntniß des Jodothyrins verdanken, bestritt bisher die Möglichkeit des Vorhandenseins eines zweiten wirksamen Körpers in der Schilddrüse. Er nahm an, daß Fraenkel die Fällung mit Essigsäure unvollständig bewirkt habe und daher im Filtrate ein kleiner Theil des Jodothyrins in Lösung bleibe, obwohl das reine Product in Wasser fast unlöslich ist. Baumann nennt diese Substanz »lösliches Jodothyrin« und hält sie für ebenso wirksam wie das Jodothyrin.

Man wendet das Thyreoantitoxin in Einzelgaben von 0·01, in Tagesgaben von 0·05, in Pulverform mit Saccharum lactis verrieben, an. Grünfeld sah (Wiener medicinische Blätter, 1896, Nr. 20, 49, 50) von demselben Erfolge, während Magnus Levy (Deutsche medicinische Wochenschrift, 1896, 31), Roos (Münchener medicinische Wochenschrift, 1896, 47) und v. Schrötter (Wiener medi-

cinische Blätter, 1896, 51) wohl Gewichtsabnahme, jedoch keine specifische Schilddrüsenwirkung constatiren konnten.

Thyreoidin.

Die getrocknete Schilddrüsensubstanz, Thyreoidinum, Thyreoidinum siccum vel siccatum, Thyreoidea sicca vel siccata, Thyroid gland substance wird, wie Merck in seinem Berichte pro 1894 ausführt, aus den Schilddrüsen frischgeschlachteter, gesunder Schafe oder Rinder in der Weise bereitet, daß die Drüsen sofort in sterilisirten Apparaten zerkleinert werden, worauf man dieselben in gegen jegliche Infection geschützten Räumen bei niederen Wärmegraden trocknet, dann unter Anwendung der gleichen Vorsicht pulvert und das Pulver endlich mit oder ohne welchen Zusatz zu 0·10—0·30 schweren Tabletten verarbeitet. Das getrocknete Thyreoidin stellt ein grobes, graugelbliches, eigenthümlich riechendes Pulver dar, von welchem 0·40 die wirksamen Bestandtheile einer mittelgroßen frischen Drüse enthalten. Da dieses Präparat leicht der Fäulniß unterliegt, muß es vor Wärme, Licht und Luft geschützt und namentlich an einem vollkommen trockenen Orte aufbewahrt werden.

Nach Schiff (Berliner klinische Wochenschrift, 1897, Nr. 7, S. 151) wirkt das Thyreoidin unter allen Thyreoideapräparaten am zuverlässigsten und energischsten. Es wird bei Kindern zu 0·05—0·30 pro die, bei Erwachsenen zu 0·10—0·20 pro dosi, zu 0·20—0·40—0·90—1·50 pro die angewendet.

Merck fertigt auch comprimirte Thyreoidintabletten à 0·10 ohne jeden Zusatz an. Die Tabletten der Firma Hoffmann-La Roche & Cie. sind 0·10, 0·30 und 0·50 schwer (1·0 entspricht 5·0 der frischen Totaldrüse). Dr. Freund und Dr. Redlich, Berlin, stellen Thyreoidintabletten zu 0·10 und 0·30, Burroughs Wellcome & Co. Tabloids »Thyroid gland substance« à $1\frac{1}{2}$ grains (= 0·097) und 5 grains (= 0 324) her.

Thyreoidinum depuratum Notkin.

Dieses Präparat wird nach folgendem, der Firma Merck, Darmstadt, patentirtem Verfahren (D. R.-P. Nr. 91372, Zusatzpatent 95581) dargestellt: Man bringt in den zerkleinerten Schilddrüsen das Thyreoproteïd durch Zusatz von Aether-Alkohol in eine unlösliche Form. Dann wird zur Extraction des Thyreoidins eine stark verdünnte Alkalilösung verwendet und aus dem Filtrat die Substanz durch Säure und Aether-Alkohol ausgefällt. Die Fällung kann auch durch einen in der Lösung selbst erzeugten voluminösen Niederschlag von Magnesium- oder Aluminiumhydroxyd bewerkstelligt werden. Nach dem ursprünglichen Patente wurde die Unlöslichmachung des Thyreoproteïds durch achttägiges Stehen mit 97procentigem Alkohol, dem etwas Natriumchlorid zugesetzt worden war, bewirkt, worauf man den Weingeist abpreßte, die Drüsen durch Behandeln mit Aether vollständig entfettete, sie dann bei etwa 40° trocknete und nun in feingemahlenem Zustande mit 45procentigem Weingeist oder mit zur Hälfte mit Wasser verdünntem Glycerin auszog. Es ging dadurch Thyreoidin in Lösung, das aus der erhaltenen Flüssigkeit durch Zusetzen von Aether-Alkohol oder durch Bildung eines Niederschlages von Calciumphosphat, der es mitreißt, ausgefällt wurde.

Das Präparat bildet ein hellgelbes, sehr klebriges, hygroskopisches Pulver, welches durch Waschen mit Aether seine Klebrigkeit verliert. Es besteht nach Notkin's Dafürhalten aus wenigstens zwei Eiweißkörpern, einem globulinähnlichen und einem solchen enzymatischer Natur, welch letzterer der physiologisch wichtigere ist. Das Thyreoidin Notkin ist ein heftiges, Reizerscheinungen hervorrufendes Gift, das stärkere Wirkung zeigt, als das Thyreoproteïd. Wegen seiner leichten Löslichkeit in Wasser kann es innerlich sowohl in fester wie in flüssiger Form gereicht und auch subcutan applicirt werden. Man wendet dasselbe in Gaben von 0·01 an.

Thyreoproteïd.

Notkin (Kiew) gewann das Thyreoproteïd nach folgendem Verfahren, welches der Firma Merck (Darmstadt) patentirt ist (D. R.-P. Nr. 87906): Die Schilddrüsen werden mit Aether behandelt, welcher Fett und Para-Milchsäure entfernt, worauf sie in fein zerhacktem Zustande 24 Stunden hindurch mit dem anderthalbfachen Gewichte kalten Wassers, dem als Conservirungsmittel Thymol zugesetzt ist, ausgezogen werden. Man preßt sodann ab, klärt das Extract durch Coliren und Centrifugiren und fällt das Thyreoproteïd durch eine gesättigte Salzlösung (besonders von Ammoniumsulfat, ferner von Magnesiumsulfat oder von Natriumchlorid), eventuell unter Zusatz einer Säure, mittelst welcher allein die Fällung gleichfalls vorgenommen werden kann. Nach dem Auswaschen des Niederschlages trocknet man ihn mit Hilfe von wasserentziehenden Stoffen oder im Vacuum und reinigt ihn durch sorgfältiges Dialysiren. Man kann auch den Niederschlag in Wasser aufquellen lassen, ihn in einer geringen Menge Alkali auflösen und die eventuell neutralisirte Lösung eintrocknen oder das Thyreoproteïd ausfällen. Dieser, eine einheitliche Substanz darstellende Eiweißkörper bildet in trockenem Zustande durchsichtige Lamellen, die, in der Gabe von 2·0 per Kilogramm Körpergewicht dem Organismus einverleibt, eine acute, letal endende Vergiftung bewirken. Es treten anfangs Reizerscheinungen, dann das Centralnervensystem treffende Lähmungen, Krämpfe auf. Die Ausscheidung des Thyreoproteïds ist eine sehr langsame. Nach Ansicht Notkin's stellt diese Substanz dasjenige Gift vor, welches bei Thieren nach Entfernung der Schilddrüsen im Körper sich ansammelt, und zwar ist sie nicht als das Product der Thätigkeit der Schilddrüse, sondern des Stoffwechsels zu betrachten. Die Anhäufung des Thyreoproteïds im Organismus bedingt die thyreoprive (strumiprive) Kachexie. Atrophirt ein Theil des specifisch secretorischen Gewebes der Schilddrüse, so sammelt sich das Thyreoproteïd in der Schilddrüse selbst an

(colloide Substanz) und verursacht die Bildung einer Struma, atrophirt dagegen die Thyreoidea vollständig, so entsteht das Krankheitsbild des Myxödems. Die Function der Schilddrüse besteht nun darin, dieses im Körper entstehende Gift durch eine von ihr gebildete Substanz enzymartiger Natur, die speciell in den Schilddrüsenzellen producirt wird und das Thyreoidin vorstellt, unschädlich zu machen. Da dieses letztere durch die Pepsinsalzsäure des Magens nicht verändert wird, erklärt sich dessen Wirksamkeit gegen oben genannte Krankheiten bei innerlicher Darreichung. Eine der Ansicht Notkin's über die Function der Schilddrüse ähnliche spricht Blum aus (Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, 1898, XXVI, 5, 160), indem er die Schilddrüse als ein entgiftendes Organ bezeichnet, welches bestimmte toxische Substanzen aus dem Kreislaufe aufzugreifen und zu zerstören die Aufgabe hat.

Aus dem Thyreoproteïd läßt sich unter gewissen Bedingungen ein Kohlehydrat abspalten, das aber nur sehr schwer in einen reducirenden Körper übergeführt werden kann. Eisenchlorid bewirkt in einer nicht zu schwachen Lösung des Thyreoproteïds gelatinöse Erstarrung, Tannin fällt es je nach Concentration in groben Flocken oder als durchsichtigen, gelatinösen Niederschlag. Schwache Säuren lösen es, wenn es salzarm ist, Alkohol fällt es und der entstandene Niederschlag wird sehr bald schwer löslich in Wasser. Wenn man es dialysirt, so fällt es in dem Maße aus, wie die Salze diffundiren.

Thyrogēn.

Thyrogēn c nennt Blum (Münchener medicinische Wochenschrift, 1898, 8) eine jodhaltige Substanz, welche er erhielt, indem er den wässerigen Schilddrüsenauszug, in den bei genügend langer Extraction der bei weitem größere Theil der Jodsubstanz übergegangen ist, durch Erhitzen, nöthigenfalls unter Zusatz von Salz, zur Gerinnung brachte. Das Coagulum enthält das gesammte

Jod, jedoch nicht in Form von Baumann's Jodothyrin, sondern immer noch an Eiweiß gebunden; nach Blum's Ansicht ist dieser Körper die Stammsubstanz des Jodothyrins, welches nur einen Bruchtheil des Schilddrüseneiweißes darstellt. Dieses letztere theilt demnach mit den Albuminen die Fähigkeit, durch Erhitzen eventuell unter Salzzusatz zu gerinnen und giebt ferner mit Formaldehyd eine nicht gerinnbare Verbindung, die Blum Thyrogēn f genannt hat.

Thyroglandin.

Das Thyroglandin wird nach Stanford (Pharmaceutisches Journal, 1898, Nr. 1468, S. 167) dargestellt, indem man die gereinigten, klein geschnittenen und vom Fett befreiten Schilddrüsen von gesunden Thieren wiederholt 24 Stunden lang mit Wasser bei 8—10° macerirt, worauf die vereinigten Jodoglobulin-haltigen Filtrate auf dem Wasserbade eingedampft und im Wassertrockenschranke getrocknet werden. Anderentheils kocht man den Macerationsrückstand während einer Stunde mit Natronlauge, deren Gehalt an Natriumhydroxyd 1 Procent des Drüsengewichtes nicht übersteigen darf, neutralisirt sodann das kalte Filtrat sorgfältig mit Salzsäure, dampft die jetzt Chlornatrium-haltige Jodothyrinlösung bei 100° zur Trockene ein und vermischt den hierbei erhaltenen Rückstand, nachdem er fein gepulvert wurde, mit dem oben gewonnenen Pulver des Jodoglobulins (17 Procent).

In Folge seines Kochsalzgehaltes soll dieses vollkommen sterile Präparat, welches in Kapseln oder in Tablettenform gebraucht wird, bekömmlicher als die übrigen Schilddrüsenpräparate sein, es wurde in Dosen von 0·18—0·30 von W. Mac Lennan (Brit. med. Journ., 1898, II, 79) mit Erfolg bei Adipositas und Myxödem angewendet (1 Tablette entspricht ungefähr einer halben Drüse von mittlerer Größe und durchschnittlichem Gewichte).

Thyroidin.

Das Thyroidin wird nach Vermehren in der Weise dargestellt, daß Kalbsschilddrüsen vom Fett- und Bindegewebe befreit, dann fein zertheilt und durch Zerquetschen in einen dickflüssigen Brei umgewandelt werden, worauf man diesen mit der doppelten Menge reinen Glycerins vermischt und das Ganze 24 Stunden stehen läßt. Sodann wird durch hydrophile Watte filtrirt und die erhaltene Flüssigkeit mit absolutem Alkohol versetzt. Es scheidet sich dadurch ein dicker Bodensatz aus, der durch Filtration im Vacuum von der Flüssigkeit getrennt wird. Nach nochmaliger Behandlung mit absolutem Alkohol wird die Flüssigkeit bei niedriger Temperatur getrocknet. Das durch Verreiben des Trockenrückstandes erhaltene Pulver wird zu 0·01—0·03 meist in Pillenform verabreicht.

Thyroidin.

Das Thyroidin wird nach White dargestellt, indem die vom Fett- und Bindegewebe befreite Drüse zunächst mit Hilfe einer Mischung aus gleichen Theilen von Glycerin und Wasser extrahirt wird, worauf man filtrirt und die erhaltene Flüssigkeit zuerst durch Phosphorsäurezusatz ansäuert, dann durch Zusatz von Calciumhydroxydlösung zur alkalischen Reaction bringt. Es entsteht hierdurch ein Niederschlag, der so schnell wie möglich abfiltrirt, ausgewaschen und über Schwefelsäure bei gewöhnlicher Wärme getrocknet wird. Die durchschnittliche Dosis dieses Präparates beträgt 0·18.

XXV. Schleimhäute.

Magenschleimhaut.

Das Gastromyxin wird aus der Schleimhaut des Rindermagens gewonnen. Es ist ein gelbbraunes, aromatisch riechendes Pulver, welches die Verdauung befördert, indem es dem Magen Pepsin zuführt. Als Bezugsquelle wird das diätetische Laboratorium von Gust. Herites, Prag, angeführt.

Nasenschleimhaut.

Man bereitet ein Nasen- und Rachenschleimhautextract nach Jacquet (Wiener medic. Presse, 1897, S. 1203) in der Weise, daß die Schleimhaut der mittleren und unteren Nasenmuscheln von Hammeln in 0·4procentigem Resorcinwasser bei einer Wärme von 65° 24 Stunden hindurch im Brutschrank digerirt wird, worauf man die Lösung filtrirt und das Filtrat nochmals durch 24 Stunden einer Wärme von 65° aussetzt.

Rivière (Therapeutische Monatshefte, 1897, Nr. 3) hat dieses Extract bei Erkrankungen der Nase (Ozaena) mit Erfolg angewendet.

Fauvel (Semaine médic., 1898, Nr. 44, S. 395) will von Injectionen, die er mit dem Extracte aus der Nasen- und Rachenschleimhaut von Hammeln machte, bei Tuberculose gute Erfolge gesehen haben.

XXVI. Thymus.

Die Thymusdrüse, Glandula Thymus (Briesel), wird auf Grund mikroskopischer Untersuchungen von den meisten Forschern als ein den Lymphorganen zuzurechnendes Gebilde angesehen und ist nach Beard's Untersuchungen (The Lancet, 1899, Nr. 3, S. 144) jenes Organ des Embryo's, in welchem zuerst Leukocyten, und zwar aus Epithelien gebildet werden. Beard machte an dem Fisch Raja batis embryologische Studien, auf Grund welcher er obige Behauptung aufstellen konnte. Zur Zeit, in welcher die Leukocyten im embryonalen Leben auftreten, ist keine andere mögliche Ursprungsstätte vorhanden als eben die Thymusdrüse. Aus dieser wandern die Leukocyten ins Blut und in die übrigen Organe und bilden an bestimmten Stellen die Anlage zu den übrigen lymphatischen Apparaten des Körpers. Die Thymusdrüse vergrößert sich nur solange, als die Ausbildung der letzteren noch unvollständig ist, dann bleibt sie einige Zeit stationär und fällt noch später der Atrophie oder fettiger Degeneration anheim. Da bei allen Wirbelthieren das Vorhandensein der Thymus nachgewiesen werden konnte, ist es nach Beard's Ansicht gerechtfertigt, die am Fische gefundenen Thatsachen auf die Säugethiere und den Menschen zu übertragen. Man schreibt der Thymusdrüse, welche im menschlichen Embryo nach dem 3. Monat erscheint, die weitere Function zu, während der fötalen Entwickelung und während der ersten Jahre nach der Geburt die Gifte, welche im Organismus durch den normalen Stoffwechsel gebildet werden, unschädlich zu machen. In diesem Sinne hätte die Thymus eine derjenigen ähnliche Arbeit im Embryo zu verrichten, welche nach der Geburt der Schilddrüse, sowie den Nebennieren zufällt. Eine Bestätigung dieser Vermuthung scheint dadurch gegeben zu sein, daß man durch Thymusfütterung ähnliche Erfolge erzielen konnte, wie durch Verabreichung der Schilddrüse, ferner dadurch, daß man

manchmal ein Fortbestehen der Thymusdrüse (bei Akromegalie), öfter sogar ein Hypertrophiren derselben beobachten konnte, während gleichzeitig die Schilddrüse atrophisch war oder eine Insufficienz ihrer Functionen zeigte.

Baumann konnte nach vielen vergeblichen Versuchen auch in der Thymus die Anwesenheit von Jod nachweisen (Münchener medicinische Wochenschrift, 1896, Nr. 14). Die jodhaltige Verbindung ist wahrscheinlich das wirksame Princip dieser Drüse. Gautier (Compt. rend., Bd. 129, S. 929 u. 936; Bd. 130, S. 284) will nach seiner Methode zur Zerstörung organischer Substanz in der Thymusdrüse, gleichwie in den meisten anderen Körperorganen, Spuren von Arsen gefunden haben. Aus der Thymus wurde ferner von Kossel und Neumann die Thymusnukleïnsäure (Adenylsäure) isolirt (Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft, 27, 2215 und Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, 22, 77). Beim Erwärmen dieser amorphen Substanz mit Wasser auf 100° tritt Zerfall in Guanin, Adenin, Cytosin und Thyminsäure ein. Der letzteren wird die Formel $C_{16}H_{25}N_3P_2O_{12}$ zugeschrieben. Während Thymusnukleïnsäure sich mit Albuminaten und Albumosen zu Verbindungen vereinigt, die sich ganz wie natürliche Nukleïne verhalten, sind die Verbindungen der Thyminsäure mit Albuminaten ꝛc. nicht identisch mit den Paranukleïnen (Milroy, Zeitschrift für physiologische Chemie, 22, 308 u. 326). Bei zweistündigem Erhitzen der Thymusnukleïnsäure mit Wasser auf 170° oder beim Kochen von Thyminsäure mit 30procentiger Schwefelsäure entsteht der indifferente Körper Thymin $C_5H_6N_2O_2$. Die Thymusnukleïnsäure ist allem Anscheine nach ein physiologisch wichtiger Körper.

Minkowski und Cohn wiesen nach, daß der Harn von mit Thymus gefütterten Hunden reichliche Mengen von Allantoin enthalte, Weintraud (Berliner klinische Wochenschrift, 1895, Nr. 19) constatirte nach Thymuseinführung starke Vermehrung der Bildung und Ausscheidung von Harnsäure. Die Medication der Thymusdrüse wird daher

in Fällen, in welchen man gesteigerte Harnsäurebildung als Ursache der Krankheitserscheinungen annehmen kann, zu vermeiden sein.

Blondel (Journ. de Pharm. et de Chimie, 1897, I., S. 463) ist der Ansicht, daß die Chlorose als eine Autointoxication anzusehen sei, welche eintrete, wenn die Thymusdrüse und die Ovarien durch ihre Secrete die giftigen Stoffwechselproducte nur in ungenügender Weise neutralisiren. Der Autor konnte in der That bei drei Chlorotischen durch Thymusdarreichung eine Besserung erzielen. Vor der Ovarienmedication hat diese Behandlung den Vorzug, daß hierbei gar keine unangenehmen Nebenerscheinungen sich geltend machen.

Die Thymussubstanz vermindert den Blutdruck wahrscheinlich durch Lähmung der Vasoconstrictoren, wodurch das Lumen der kleinen Gefäße erweitert wird. Der Puls wird verschieden beeinflußt. Manchmal erfährt die Zahl der Pulsschläge keine Veränderung, in einigen Fällen von Morbus Basedowii wurde sie erhöht, in anderen erniedrigt.

Die Thymusdrüse wurde zuerst von Mikulicz (Berliner klinische Wochenschrift, 1895, S. 343) medicinisch benützt, welcher wegen der nahen Verwandtschaft dieses Organs mit der Thyreoidea feststellen wollte, ob für diese letztere bei Behandlung des Kropfes nicht die erstere eintreten könne. In der That konnte bei Darreichung der im Vergleich zur sonst angewendeten Thyreoidinquantität 5—6fachen Menge Thymussubstanz (etwa 10—15·0 Thymusdrüse vom Schafe) eine ähnliche Besserung der Erscheinungen erzielt werden, wie durch Schilddrüsenfütterung. Vor letzterem Verfahren hat die Thymusmedication den Vorzug, keine bedenklichen Nebenerscheinungen, wie Herzstörungen, Gewichtsabnahme 2c. hervorzurufen. Die Nachprüfungen über die Wirksamkeit der Thymus bei Kropf und Basedow'scher Krankheit ergaben von mehreren Seiten eine Bestätigung der Versuche Mikulicz's, von anderen Forschern wurde dagegen über wenig zufriedenstellende, unausgesprochene Resultate be-

richtet. Reinbach (Therapeutische Wochenschrift, 1896, Nr. 25) fand die Thymus auch in solchen Fällen von Struma noch wirksam, in welchen die Schilddrüse vorher versagt hatte, Cunningham (Medic. Record, 1895, 15. Juni) erzielte guten Erfolg in einem Falle von Morbus Basedowii, in welchem der Kranke die Thyreoideamedication nicht vertrug. Auf der anderen Seite konnten Taty und Guerin (Therapeutische Wochenschrift, 1895, S. 711) keine Besserung mit Thymusdarreichung erzielen, desgleichen hatte Mac Kenzie (The Americ. Journ. of the med. scienc., 1897, Februar, Nr. 298) geringe Erfolge. Er verabreichte 0·60—1·0 bis zu 60·0 Thymussubstanz und sah nie ungünstige Nebenwirkungen. Weil das Mittel subjectiv gut vertragen wurde, empfahl er es als allgemeines Roborans. Herton White (Brit. med. Journ., 1898, S. 786) gab bei Basedow'scher Krankheit 3—4 Mal täglich eine Tablette Thymussubstanz. Es wurden dadurch die nervösen Beschwerden etwas gebessert, Exophthalmus und Herzpalpitationen blieben jedoch unbeeinflußt. Auch in Rushton Parker's (Brit. med. Journ., 1899, 7. Januar, S. 12) Versuchen blieben Exophthalmus und Struma stets unverändert. Die zuweilen constatirte Besserung des Allgemeinbefindens konnte der Autor nicht mit Sicherheit auf das Mittel beziehen, da spontane Remissionen beobachtet werden konnten. Maude (The Lancet, 1896, 18. Juli) sagt, daß bei Basedow'scher Krankheit unter Thymusgebrauch das Besserbefinden nicht schneller eintrete und nicht länger andauere wie unter einer anderen Behandlung, oder daß es auch ganz ausbleiben könne.

Aus Abelous' und Billard's (Münchener medicinische Wochenschrift, 1896, Nr. 33) Untersuchungen geht hervor, daß der Thymusdrüse eine wichtige Rolle bei der Ernährung während des fötalen Lebens und während der ersten Jahre nach der Geburt zukomme. Deshalb versuchte Stoppato (Policlinico, 1897, 15. April) die Drüse gegen Atrophie der Kinder. Es wurde die rohe Drüse in allmählich von 2·0 auf 40·0 ansteigenden Gaben ver-

ordnet, wodurch bei vier atrophischen Kindern eine wesentliche Besserung des Ernährungszustandes erzielt werden konnte.

Bei Rachitis, Keuchhusten, fieberlosen Formen von Lungenphthise, ererbter Syphilis bei Neugeborenen wurde das Mittel ohne Erfolg angewandt.

Macalister (Brit. med. Journ., 1893, Nr. 1684, S. 729) und Pitres (Gaz. hebdomad. de médec., 1899, 8. Januar) versuchten die Thymusbehandlung bei pseudohypertrophischer Myopathie mit einigem Erfolge.

Man reicht die getrocknete Thymusdrüse in Form von Tabletten (Merck, Hoffmann-La Roche & Co., Burroughs Wellcome & Co. 2c.), deren jede 0·05, 0·10 der trockenen Substanz enthält (0·05 Trockensubstanz = 0·30 frische Drüse). Von diesen können 12—20 Stück und mehr pro die genommen werden.

Opothymiinum.

Dieses aus der Thymusdrüse nach Poehl's Vorschrift von Merck, Darmstadt, dargestellte Präparat wird zu 0·20—0·50 pro dosi, 0·60—3·0 pro die angewandt.

XXVII. Vorsteherdrüse.

Diese, den Grund der Harnröhre umschließende, röthlichbraune Drüse (Prostata) von der Gestalt einer Kastanie, von deren kleiner Höhle, sinus pocularis, man angenommen hat, daß sie die in der Entwickelung zurückgebliebene Gebärmutter beim Manne darstelle, scheidet in ihren zwei seitlichen und dem mittleren Lappen einen weißlichen Saft, den Liquor prostaticus, ab, der zur Verdünnung der Samenflüssigkeit, sowie zum Schlüpfrigmachen der Harnröhre dient. Obzwar sonstige, dem Haushalte des Organismus

zu gute kommende Functionen für diese Drüse bisher nicht nachgewiesen wurden, hat man doch in der Organtherapie den Versuch gemacht, durch Darreichung von Prostatasubstanz die Hypertrophie dieser Drüse, analog der Schilddrüsenfütterung bei Struma, ferner die Prostatorrhöe, wie auch die Atrophie und andere Krankheiten der Testikeln zu beeinflußen. So berichtete Reinert auf dem 1895, im April, zu München abgehaltenen XIII. Congresse für innere Medicin über diese Medication. Er wandte anfangs die feingewiegte Drüsensubstanz von Farren, und zwar zuerst den vierten, später den halben Theil der Drüse an, welcher in obigem Zustande auf Butterbrot gestrichen wurde. Diese Dosis wurde 2—3 Mal in der Woche wiederholt. Nach mehrwöchentlicher Behandlung hatte sich das Organ wesentlich verkleinert, der Harnzwang war hierdurch vermindert, das Allgemeinbefinden sowie die subjectiven Beschwerden waren erheblich besser geworden. Ungünstige Nebenerscheinungen, besonders Glykosurie und Albuminurie, kamen nicht zur Beobachtung. Aehnliche Erfolge erzielte Englisch (Wiener medicinische Presse, 1896, Nr. 3) mit der Prostatafütterung bei Hypertrophie der Drüse, indem in zwei von fünf zur Behandlung gekommenen Fällen eine Verkleinerung und das Weicherwerden der Vorsteherdrüse beobachtet wurde. Der Harndrang war vermindert, das Harnlassen ging leichter vor sich und das Harnsediment zeigte eine Abnahme.

Casper (Berliner klinische Wochenschrift, 1897, Nr. 27, S. 583) stellte mit Hunden, welche Prostatasubstanz verfüttert erhielten, experimentelle Versuche an, aus welchen man eine Verkleinerung dieser Drüse nicht ersehen konnte. Da jedoch anzunehmen ist, daß die Fütterung auf die normale Drüse einen anderen Einfluß üben dürfte, als auf das erkrankte Organ, so kann man diese Versuche für die Frage, ob die Prostatafütterung bei Hypertrophie dieser Drüse wirksam sei, nicht als entscheidend ansehen.

Nach einer Mittheilung Draison's an den 1898 zu Bordeaux stattgefundenen französischen Internisten-Congreß

(La presse médicale, 1898, Nr. 36, S. 222) wurden sieben Prostatiker, die sich alle im Stadium der Retention befanden, mit der Vorsteherdrüse vom Pferde und vom Stiere behandelt. In fünf Fällen war ein ausgesprochener Erfolg zu verzeichnen, ein Fall zeigte nur leichte Besserung, während im letzten Falle die Behandlung fruchtlos war. Dieser Autor wandte das Glycerinextract, das wässerige Extract und getrocknete Prostatasubstanz in Pillenform an. Die ersteren wurden in Gaben von 10—30 Cbcm., letzteres in Dosen von 0·20—0·80 gereicht. Draison stellte mit diesen Präparaten auch physiologische Untersuchungen an, welche folgende Resultate lieferten: Das Glycerinextract erwies sich in der Gabe von 20 Cbcm. per Kilogramm Thier als giftig, während das wässerige Extract und das getrocknete Pulver unschädlich waren. Es wurde, besonders beim Glycerinextract, eine leichte Temperatursteigerung festgestellt. Das Glycerinextract führt eine Gewichtsabnahme herbei, der wässerige Saft und das Pulver erhöhen dementgegen in ganz geringer Weise das Gewicht. Was den Harn anbelangt, so ist dessen Menge nicht verändert, während in Bezug auf die Zusammensetzung der Harnstoff und die Harnsäure schwach vermehrt, die Phosphorsäure erheblich verringert, ferner die Chloride, das Indican vermindert erscheinen. Die Nieren, die Harnblase und die Vorsteherdrüse befinden sich in congestivem Zustande, in letzterer Drüse findet man Anzeichen von Hypersecretion. Dem gesunden Menschen gegenüber erwiesen sich die Präparate als vollkommen unschädlich. Es wird im Gegentheile durch dieselben der Appetit gesteigert. Die Temperatur, der Puls, die Athmung werden nicht verändert und der Harn zeigt sich weder seiner Menge noch seiner Zusammensetzung nach modificirt. Draison konnte in der Folge noch öfter gute Erfolge von der Prostatabehandlung feststellen, Arnozan verzeichnete gleichfalls ein günstiges Resultat.

Von Oppenheimer wurde die Prostatasubstanz zur Bekämpfung der chronischen Prostatorrhöe benützt (Dermatologisches Centralblatt, 1899, Band XLVII,

Heft 2). Dieses Leiden wurde dadurch schnell und dauernd geheilt, wenn im Secrete keine Gonococcen vorhanden waren. Bei Anwesenheit oder dem Erscheinen dieser in einem gonococcenfrei geglaubten Ausflusse, muß diese Behandlung sofort abgebrochen werden. Bei Complication mit Urethritis posterior kann diese interne Medication versuchsweise eine Woche ausgeführt werden, binnen welcher Zeit die specifischen Prostataerscheinungen sich bedeutend verringert haben müssen.

Da die frische Prostatadrüse oft nicht leicht zu beschaffen und schwer für längere Zeit zu conserviren ist (Marcinowski, Berliner klinische Wochenschrift, 1896, Nr. 44), wird aus derselben von verschiedenen Firmen (Merck, Hoffmann-La Roche & Cie., Knoll, Burroughs Wellcome & Co. 2c.) ein trockenes Dauerpräparat in Pulver- und Tablettenform dargestellt. 1 Theil von Merck's Glandula Prostata sicc. pulv. entspricht 6 Theilen der frischen Drüse des Farren. Die Tabletten derselben Firma enthalten je 0·10 getrocknete Drüsensubstanz. Man nimmt täglich eine Gabe zu zwei und eine zu drei solcher Tabletten. Merck's Opoprostatinum, nach Poehl's Vorschrift bereitet, wird zu 0·20 pro dosi, zu 0·80 pro die gereicht. Knoll's Prostadën ist als Pulver mit Milchzucker derart vermischt, daß sein Gewicht dem ursprünglichen der frischen Drüse gleichkommt, während die Tabletten je 0·25 der frischen Drüse entsprechen. Von den Prostata-Tabletten der Firma Hoffmann-La Roche & Cie., werden dreimal täglich 1—2 Stück verabreicht. Burroughs Wellcome & Co. stellen Tabloids Prostate gland substance à $2^1/_2$ grains = 0·162 dar, von welchen 2—4 Stück, allmählich ansteigend, 2—3 Mal im Tage, am besten nach dem Essen gegeben werden sollen.

XXVIII. Wimper- und Glaskörper.

Der Wimperkörper (Corpus ciliare) besitzt in normalem Zustande die Fähigkeit, das Serum zu filtriren und in

das Auge den fast ganz eiweißfreien Humor aqueus zu secerniren. Bei gewissen Augenkrankheiten jedoch, den sogenannten sympathischen Ophthalmien, wird diese Flüssigkeit nicht mehr filtrirt und in Folge dessen eiweiß-, sowie fibrinogenhaltig. Gleichzeitig verlassen die chemischen Stoffe des Glaskörpers das Auge, gelangen in die Circulation und verursachen eine Erweichung des Organes, sowie die Festsetzung von fibrinösem Gerinnsel an der Krystalllinse und in der Regenbogenhaut. Nach Dor's Erfahrungen werden derartige Leiden durch subconjunctivale Injectionen oder Einträufelungen des Extractum corporis ciliaris liquidum erheblich gebessert und nimmt dieser Autor an, daß dessen wirksame Substanz die bei sympathischen Ophthalmien aufgehobenen Functionen des Wimperkörpers herstelle.

Extractum corporis ciliaris liquidum.

Das Wimperkörperextract wird von Merck, Darmstadt, aus dem Corpus ciliare des Ochsenauges als flüssiges Extract dargestellt, dem zum Zwecke der Conservirung etwas Resorcin zugesetzt ist. Dor (Clinique ophthalmologique, 1897, Nr. 12, S. 136) wendet dieses Extract zu subconjunctivalen Injectionen oder Instillationen (zweistündlich 1 Tropfen) bei sympathischen Ophthalmien mit gutem Erfolge an.

Okulin.

Dieses Präparat wird aus dem Corpus ciliare und Corpus vitreum (Wimper- und Glaskörper) der Augen des Ochsen dargestellt. Man macerirt diese Augentheile zuerst mit dem gleichen Gewichte Glycerin, dem man sodann die gleiche Menge 0·7procentige Natriumlösung zufügt. Die Extractmischung wird durch eine Chamberlandkerze filtrirt und das Filtrat in Gläschen von 3 Cbcm. Inhalt abgefüllt. Lagrange wendet das Präparat verdünnt innerlich und (seltener) subcutan bei gewissen Augenleiden, besonders bei Abschälung der Netzhaut an.

Sach-Register.

oin . . . . . 367 ff.
amosen gegen Diph=
erie. 66
in Klebs . . . . 218 ff.
holismus . . . 11, 12
alkoholisches
erum 11, 12
amarilserum Sa=
relli 71
icholeraserum . . 23, 25
cholerin Klebs . . 31
idiabeticum . . 356, 357
ikantrin Emmerich
nd Scholl 82
iphthisin Klebs . . 218 ff.
inpneumonisches Se=
um Pane 128
irabisches Serum . 114 ff.
isepsin Viquerat . 146
istreptococcenserum
tarmorek . . . . 150 ff.
istreptococcin Me=
eux und Niemann 158
isyphilisserum . 165, 166
ityphusextract Jež 311
ivenene Fraser . . 141
nbilin 327

uchspeicheldrüse . . 353 ff.
nukleïne Sacharoff 338
ttern . . . . . 12 ff.
tternserum . . . 15 ff.
rtbildungsorgane,
mbryonale . . . 252
ategel . . . . . 252 ff.
nulismus . . . . 242 ff.
esel . . . . . 386 ff.
ouchialdrüsen . . . 255
wn-Séquardine . 272 ff.

rcinoma . . 77 ff., 302
cebrin 266
rebrum . . . . . 265 ff.
éron'sches Serum . 96
olera . . . . . 17 ff.

Choleraplasmin
Buchner 32
Coley's Fluid . . . 88
Corpora lutea . . . 261
Corpus ciliare . . 393, 394
Corpus vitreum . 393, 394

Darmtyphus . . . . 227 ff.
Didymintabletten . . 275
Diphtherie . . . . 33 ff.
Diphtherieantitoxin,
künstliches . . . 68
Diphtherieantitoxin
Schering=Aronson . 47
Diphtherieantitoxin,
Versuche zur Rein=
darstellung . . . 63 ff.
Diphtherieheilserum
Behring . . . . . 34 ff.
Diphtherieheilserum in
fester Form . . . 50
Diphtherieheilserum
Roux und Martin . 43 ff.
Diphtherie = Immuni=
sirung nach Brieger,
Kitasato und Wasser=
mann. 46
Diphtherie = Immuni=
sirung nach Parod=
lorsky und Maksutoff 49
Diphtherietoxin, hoch=
concentrirtes . . . 63
Doppelserum Hoel . . 163
Dysenterie 70

Eierstock . . . . . 256 ff.
Epinephrin . . . 321, 327
Erysipelas = Albumose
gegen Diphtherie . 67
Erysipelserum Coley
gegen Krebs . . . 85
Erysipelserum Emme=
rich und Scholl gegen
Krebs . . . . . 81 ff.
Erysipelserum Kopfstein
gegen Krebs . . . 84
Erysipeltoxine gegen
Krebs und Sarcom
80 ff., 85 ff., 89 ff.
Essentia Spermini
Poehl 281
Eurythrol 312
Exanthematischer Ty=
phus 241, 242
Extractum corporis
ciliaris liquidum . 394
Extractum fluidum pul=
monum ovis . . 300, 301
Extractum glandula=
rum suprarenalium 328
Extractum ossium li=
quidum 288
Extractum suprarenale
haemostaticum sic=
cum . . . . 322 ff., 328

Ferratogen 347
Ferrinol 351, 352
Fersan 347, 348
Fleisch, Fleischsaft . . 315

Galle . . . . 289 ff., 298
Gasterine 303
Gastromyxin 385
Gehirn 265
Gehirnanhang . . . 269 ff.
Gehirnextract Stuart . 268
Gelbfieber 70
Gelbfieberserum Bellin=
zaghi 74
Gelbfieberserum Fitz=
patrik und Doty . . 73
Gelbfieberserum Sana=
relli 71
Glandulae bronchiales
siccatae 255
Glandulae suprarenales 317 ff.
Glandulae suprarenales
siccatae pulverizatae 329

Glandula parotis . 352, 353
Glandula pituitaria . 269
Glandula Prostatae sicc. pulv. 393
Glandula Thymus . . 386 ff.
Glandula thyreoidea . 358 ff.
Glandulen Dr. Hoffmann Nachf. . . 255, 256
Glaskörper . . . 393, 394
Glutolserum Schleich 99, 100
Glykogen . . . . . 290 ff.
Glykosolvol . . . 356, 357
Gonococceninfection, Gonococcenserum, Gonotoxin 75

Hayem'sches Serum . 96
Hepar . . . . . 289 ff.
Hepar siccatum . . . 298
Herzfleischextract . . 315
Hochwerthiges Tuberculosetoxin . . . 226, 227
Hoden, Hodensaft . . 272 ff.
Hornsubstanz . . . 283, 284
Hypophysis cerebri . 269 ff.

Jecur . . . . . 289 ff.
Impfung gegen Cholera 20 ff.
Jodothyrin Baumann 363, 369 ff.
Jodothyroidin . . . 374

Kardin 315
Knochenmark . . . . 284 ff.
Knochenmarkextract . 286
Kochin 186
Kolibacillose 75
Krebs . . . . . 77 ff.
Krebsserum Emmerich und Scholl 82
Künstliches Diphtherieantitoxin 68
Künstliche Sera . . . 92 ff.
Kuhpocken . . . . . 12 ff.
Kuhpockenlymphe . . 13
Kuprol 352

Leber . . . . . 289 ff.
Leberextract . . . . 294 ff.
Lebersubstanz . . 297, 298
Levra . . . . . 100 ff.
Lepraheilserum Carrasquilla . . . . 102 ff.
Lien . . . . . 305 ff.
Lienaden 312
Lien siccatus pulverizatus 313
Linadin 313
Liquide testiculaire . 272 ff.
Lunge . . . . . 299 ff.
Lungenextract, Lungensaft 300, 301
Lymphdrüsen . . . 302
Lyssa . . . . . 108 ff.

Magen 303
Magenschleimhaut . . 385
Mammae siccatae . . 305
Materia keratogena 283, 284
Medicamentöse Sera . 92
Medulla ossium . . . 284 ff.
Medulladen 286
Menschenpocken . . . 12
Merkurol 352
Milchdrüsen . . . 304, 305
Milchserum 100
Milz . . . . . 305 ff.
Milzextract Stuart . . 314
Muskelextract . . . 316
Muskeln 315, 316
Mutterkuchen . . . 316, 317

Nargol 352
Nasenschleimhaut . . 385
Natriumsaccharatlösung 97
Nebennieren . . . . 317 ff.
Nebennierenextract 322 ff., 328
Nebenschilddrüsen . 332, 333
Nectrianin 79
Nieren 333
Nierenextract 337
Nuklein Carnrick . . 348 ff.
Nuklein $C_{29}H_{49}N_9P_3O_{22}$ 340
Nuklein des Eidotters 340
Nuklein des Eiters . . 340
Nuklein aus Hefe . 340, 341
Nuklein des Milchcaseins 340
Nuklein aus Milzpulpa 341
Nukleinlösung zu subcutanen Injectionen 346, 347
Nukleinsäuren . . . 342 ff.
Nukleinsaures Natrium 350
Nukleinstoffe . . . . 338 ff.
Nukleohiston 350
Nukleol 351
Nukleoproteïde . . . 339

Ohrspeicheldrüse . 352, 353
Okulin 394
Oophorin 262
Opoccrebrinum . . . 268
Opohepatoidinum . 298, 299
Opolieninum 314
Opomammininum . . . 305
Opomedullinum . . . 287
Opoorchidinum . . . 276
Opoossiinum 287
Opoovariinum . . . 262
Opopankreatinum . . 357
Opoprostatinum . . . 393
Oporeniinum 337
Oposuprarenalinum . 330
Opothymiinum . . . 390
Opothyreoidinum . . 374
Orchidin . . . . . 276 ff.
Organosera 100
Ossagen 287
Ossalin 288
Ossalinsaures Natrium 288
Ossin 288
Ovadin 263
Ovaraden 263
Ovaria siccata pulverizata 263
Ovarial 263
Ovarigen-Tabletten . 264
Ovarium . . . . . 256 ff.
Ox bile purified . . 299
Oxyiepsin Hirschfelder . 214
Oxytuberculin Hirschfelder 213

Pankreas . . . . . 353 ff.
Pankreatin 353
Parotis 352, 353
Peptomedullin . . . 288
Peptoovarin 264
Peptothyroidin . . . 374
Pest . . . . . 117 ff.
Pestimpfstoff Lustig und Galeotti . . . . . 124 ff.
Pestschutzstoff Haffkine . 121 ff.
Pestserum Yersin . . 118 ff.
Pig bile purified . . 299
Pneumonie . . . . 126 ff.
Prodigiosustoxinegegen Krebs und Sarcom 80 ff., 85 ff., 89 ff.
Prostaden 393
Prostata . . . . . 390 ff.
Protonuklein Carnrick 348 ff.
Pulmo . . . . . 299 ff.
Pulmones siccati pulverizati 301
Pulmonin 302
Pyocyaneusinfection . 130

Rachenschleimhautextract 385
Rachitoltabletten 326, 330, 331
Reconvalescentenblutserum . . . . . 131 ff.
Renaden 336, 338
Renes . . . . . 333 ff.
Renes siccati . . . 337
Renes succenturiati . 317 ff.
Rhinosklerom 133
Rohtuberculin . . . 187
Rückfalltyphus . . . 242

Saccharosolvol . . . 357
Sanguinoform . . . 252

Sarcom . . . . . 77 ff.
Schilddrüse . . . . 358 ff.
Schilddrüsenextract-Pillen 375, 376
Schilddrüsenextract Stuart 375
Schilddrüsenfütterung . 361
Schilddrüsenpräparat der Dresdener Hofapotheke 376
Schlangenbiß-vergiftung . . . . 133 ff.
Schleimdrüse . . . . 269 ff.
Schleimhäute 385
Séquardine . . . . 272 ff.
Sera artefacta . . . 92 ff.
Sera medicamentosa . 92 ff.
Seroarsenik 98
Serodiagnostik des Typhus . . . . . 235 ff.
Seroguajakol 98
Serolin 100
Serosublimat . . . 98
Sérum antivenimeux Calmette . 139 ff. u. 142 ff.
Serum bichloratum Chéron 95
Sérum double Hoel . 163
Serum gelatinosum . 98
Serum normale . . . 98
Serumpaste Schleich . 99
Serum sublimatum . 98
Soloids suprarenal gland compound . . 326
Sozalbumose . . . . 218 ff.
Spermin Poehl . . . 276 ff.
Sperminum Poehl pro injectione 282
Sphygmogenin . . . 321
Splen . . . . . 305 ff.
Spleniferrin 314
Staphylococcen-infection 145
Streptococceninfection . 148 ff.
Suc testiculaire, Succuse testibus paratus 272 ff.
Supradin 331
Suprarenaden . . . 331
Suprarenin 321
Syphilis . . . . . 164 ff.

Tabloids ovarian substance 261
Tabloids pituitary gland substance . . 272
Tabloids Prostate gland substance 393
Tabloids suprarenal gland substance . . 326
Tabloids Thymus gland substance 390
Tabloids Thyroid gland substance 379
Testes siccati pulverizati 282, 283
Tetanus . . . . . 166 ff.
Tetanusantitoxin . . 173 ff.
Tetanusheilserum . . 170 ff.
Thymus . . . . . 386 ff.
Thyraden 376, 377
Thyreïn . . . . . 369 ff.
Thyreoantitoxin Fraenkel . . . . 377 ff.
Thyreoglobulin Oswald 364
Thyreoidea . . . . 358 ff.
Thyreoidea sicca vel siccata 379
Thyreoidin 379
Thyreoidinum depuratum Notkin . . . 380
Thyreoidinum siccum vel siccatum . . . 379
Thyreokolloid Hutchinson 364
Thyreoproteïd Notkin 381, 382
Thyrogen 382
Thyroglandin . . . 383
Thyroid feeding . . . 361
Thyroidin Vermehren . 384
Thyroidin White . . 384
Thyrojodin . . . . 369 ff.
Tozalbumose aus Tuberculin 214
Trypsin 353
Tuberculin TA . . . 188
Tuberculin TO . . . 191
Tuberculin TR . . . 191
Tuberculinose Hunter 215
Tuberculinsäure Bombelon 215, 216
Tuberculinsäure Ruppel . . . . . 216 ff.
Tuberculinsalbenseife Unna 203, 204
Tuberculinum Kochii. 186
Tuberculocidin Klebs . 218 ff.
Tuberculol Merck-Landmann . . . . 222 ff.
Tuberculoplasmin Buchner 226
Tuberculose . . . . 186 ff.
Tuberculoseheilserum Maragliano . . . 206 ff.
Tuberculoseserum . . 204 ff.
Tuberculosetoxin, hochwerthiges . . . 226, 227
Typhase Klebs . . . 241
Typhoplasmin Buchner 240
Typhus . 227 ff., 309, 311
Typhus abdominalis . 227ff.
Typhus exanthematicus 241, 242
Typhus recurrens . . 242

Vaccina . . . . . 12 ff.
Vaccination 13
Vaccination gegen Cholera . . . . . 20 ff.
Vaccineserum . . . . 14 ff.
Variolaserum . . . . 14 ff.
Variola vera . . . . 12 ff.
Vorsteherdrüse . . . 390

Wimperkörper . . 393, 394
Wurstvergiftung . . . 242 ff.

Zinkserum Schleich . . 99
Zymine 357

Autoren-Register.

Abel 321, 327.
Abel und Löffler 232.
Abeles 333, 334.
Abelous 322.
Abelous und Biarnès 294, 307.
Abelous und Billard 389.
Abelous und Langlois 317.
Abraham und Heinrich 107.
Abraham und Hermann 107.
Abram 162.
Ackermann 198, 199.
Adamkiewicz 77.
Albarran und Hallé 76.
Albarran und Meyer 335.
Albarran und Mosny 76.
Alföldi 55.
Alvarez 107.
Andeoud 129.
Argento 210.
Arloing 203.
Armauer-Hansen 101.
Arnozan 392.
Arnozan und Cassaët 300.
Aronson 47, 48, 49, 156, 157, 189.
Aronson und Katz 56.
d'Arsonval 272, 273.
Asceuzi 210.
Ashe 162.
Ascoli 310.
Augagneur 325.
Aufeszky 112.
Auld 318.

Babes 101, 112—115, 265, 268, 294.
Babes und Broca 206, 211, 212.
Babes und Cherrchez 115.
Babes und Lepp 5, 114.
Babes und Riegler 112, 268.
Babes und Talalescu 115.
Bacaloglu 183.
Baert und Verhoogen 167.
Baginsky 53, 58, 161.
Bannathyne 67.
Bar 161.
Barbier 96.
Barbier und Ullmann 60.
Barell 257, 258, 263, 307.
Barnard 182.
Barraud 324.
Bassi 97.
Bates 322—324, 328, 329.
Batrau und Roger 95.
Baudach 196.
Baumann 363, 368—371, 378, 383, 387.
Baviard und Combemale 200.
Bayet 164.
Bazy 183.
Beard 386.
Beccario 210.
Beck 200.
Beclère 322.
Beclère, Chambon und Saint-Yves Ménard 16.
Behring 5, 7—10, 21, 27, 33, 34, 59, 61, 149, 174—177, 179, 183, 184, 206, 210, 212.
Behring und Kitasato 6, 170, 171.
Behring und Kitashima 217.
Behring und Knorr 10, 171, 172, 210.
Behring und Nissen 6, 204.
Behring und Ransom 25, 30.
Behring und Ruppel 217, 218, 226.
Behring und Wernicke 34—36, 41.
Belfanti 128, 159.
Belfanti und della Vedova 60.
Bell 304, 352, 353.
Bellingham, Smith und Washbourn 78.
Bellinzaghi 74.
Benedikt 70, 280.
Berlioz 98.
Bernard 247, 289.
Bernheim 60.
Bertin und Picq 204.
Bertrand und Phisalix 136, 139,
Bestion de Camboulas und Ferré 260.
Bettencourt-Serrano 36
Bennet und Peiper 15, 228, 231.
Bial 292.
Biarnès und Abelous 307.
Bieck 198, 199.
Biedl 323, 325.
Biggs 57.
Billard und Abelous 38
Bircher 250, 360.
Bizzozero und Torre 28
Blaschko 54.
Blohstein 17.
Blondel 388.
Blum 363, 364, 366, 382
Blumenthal 342.
Blumenthal und Huber
Blumenthal-Jacobi 183.
Blumreich und Jacoby
Boer und Brieger 63—6
Boinet 81, 319, 325.
Bois und Kerr 310.
Bombelon 215, 216.
Bonaduce und Pellizzari
Bonaparte 133.
Bouhoff 37.
Bonome 166.
Bordet 149, 155, 158, 159
Bordoni-Uffreduzzi 101.
Bordoni-Uffreduzzi, Foà Scabia 126.
Bormans und Pescarolo
Bornemann 157.
Bornheim 211.
Borrel 183.
Borrel und Roux 183.
Bose 77.
Bose und Delezenne 254
Bose und Mairet 272, 3
Bouchard 316.
Boucheron 162.
Bouffé 276.
Bozzolo 61, 285.
Brà und Mongour 79.
Braud 309.
Brettonneau 33.
Brieger 167, 227.

Brieger und Boer 63—65, 170.
Brieger und Cohn 169, 202.
Brieger und Fraenkel 168, 170.
Brieger und Kempner 243, 244.
Brieger, Kitasato und Wassermann 21, 36, 46, 47, 149, 172, 178, 179, 227, 228.
Brieger, Koch und Proskauer 187.
Broadbent und Dodgton 271.
Broca und Babes 206, 211, 212.
Broca, Thébault und Sapelier 11.
Broeckaert 58.
Brown-Séquard 245, 247, 249, 256, 265, 272—274, 278, 320, 335, 363.
Brunet 299, 300.
Bruns 83, 271.
Buchner E. u. H. 10, 11, 32, 172, 190, 201, 226.
Buchner und Hahn 240.
Buchstab und Pawlowsky 25.
Bujwid 210.
Bulling und Hahn 226.
Bulloch 154.
Bunge und Schmiedeberg 334.
Burghardt 260, 266.
Burghart 198, 283.
Burian und Schur 344.
Buschke 79.
Bussenius und Coßmann 199.
Buxton 87.
Buzzi 107.

Cabot 322.
Cagnoni 62.
Calmette 135—140, 142—144.
de la Camp und Rumpf 198.
Campana 210.
Canon 56.
Cantieri 128.
Capman 148.
Capparelli 355.
Carle und Rattone 166.
Carnot und Gilbert 250, 251, 295, 296, 297, 336, 355.
Carpenter 309.
Carrasquilla 102—108.
Carrien und Gibert 93.
Casper 391.
Cassaët und Arnozan 300.
Catillon 374.
Cattani und Tizzoni 168, 173, 179, 182, 184, 185.
Celli 70.
Centanni und Tizzoni 205.
Centanni, Tizzoni und Schwartz 116, 117.
Cérenville 355.
Cerioli und Lotti 62.
Cesaris, Demel und Orlandi 76.
Chaillou, Roux und Martin 56.
Chambon, Beclère und Saint-Yves Ménard 16.
Chantemesse 59, 161, 234, 235.
Chantemesse und Widal 228.
Chapin 108.
Chaput 183.
Charcot 358.
Charcot-Leyden 280, 281.
Charpentier 161.
Charrin 333, 356.
Charrin und Chassevant 285.
Charrin und Dubois 318.
Charrin und Guillemonat 261.
Charrin und Roger 150, 153, 158, 235.
Chassevant und Charrin 285.
Chassevant und Gilbert 303.
Chassevant und Richet 296.
Chauveau und Kauffmann 354.
Chéron 95, 96.
Cherrchez und Babes 115.
Chevalier, Fiessinger und d'Oyonax 79.
Chevretin 93.
Cholmogoroff 95.
de Christmas 75.
Chrobak 258.
Clark 310, 325.
Cloetta 347.
Coats 365.
Cobbett 160.
Cohn 290.
Cohn und Brieger 169, 202.
Cohn und Minkowski 387.
Cohnstein 308, 312.
Coley 80, 85—90, 92.
Combe 286, 297.
Combemale und Baviard 200.
Concetti 336.
Cook 162.
Corin 128.
Cornet 197.
Corvisart 306, 353.
Coßmann und Bussenius 199.
Cotterell 165.
Courmont 155, 158, 238, 325.
Courmont und Doyon 168, 267.
Cousin 309.
Cremer 291.
Critzmann 309.
Crivelli 11.
Cuffer 161.
Cunningham 389.
Curàtolo und Tarulli 256.
Curtis 79.
Cybulski 322.
v. Cyon 269, 270, 319, 373.
Czaplewski 101.
Czerny 91.

Danilewsky und Selensky 307, 312.
Darier 324.
Dauriac 199, 266.
Dauriac und Letanneur 196.
David 308, 312.
Deane 144.
Dehio 107.
Delaunay und Moreau 259.
Delearde 97.
Delezenne und Bose 254.
Demange und Etienne 259.
Demange und Spillmann 297.
Demel, Cesaris und Orlandi 76.
Demel und Orlandi 231.
Denys 11.
Denys und Leclef 154.
Deutsch 239.
Dickinson 253.
Dieudonné 55, 56.
Dieulafoy 161, 297, 335.
Dixon Mann 285.
Dixon und Znill 201.
Dodgton und Broadbent 271.
Donovan 336.
Dor 324, 394.
Dornblüth 107
Dorset und Schweinitz 101, 189, 190.
Doty und Fitzpatrik 73.
Doutrelepont 199.
Doyon und Courmont 168, 267.
Doyon und Hougounenc 355.
Dubois 318.
Dubois und Charrin 318.
Dufournier 266.
Dunbar und Löffler 229.
Dupaigne 322.
Durante und Siron 161.
Durham und Gruber 229, 235.

Earle-Williams 161.
Eberhart 94.
Ebstein 366.
Egnet 253.
Ehrlich 7, 9, 40, 41, 267.
Ehrlich, Kossel und Wassermann 41, 56.
Eichhorst 271.
v. Eiselsberg 359.
v. Eiselsberg und Paltauf 133.
Emmerich 18.
Emmerich und Fawitzky 126.
Emmerich und Loew 10.
Emmerich und Scholl 81—84.
Emmerich und Tsuboi 18, 20.

Emmerich und Zimmermann 82, 83.
Engel 252.
Englisch 391.
Epstein 200.
van Ermengem 242.
Escherich 8, 182, 200.
Eschweiler 84, 91, 92.
Etienne und Demange 259.
Etienne und Spillmann 260.
Eulenburg 57, 280, 281.
Ewald 280, 373.
Ewald und Schnitzler 270.
Eyre und Washbourn 129.

Faber 167.
Fabre Domergue 80.
Fasano 210.
Fauvel 385
Fawitzky und Emmerich 126.
Fedeli 260.
Federici 211.
Fehleisen 85.
Fenwick 182.
Fenyvessy 320.
Ferran 20.
Ferré und Bestion de Camboulas 260.
Fiessinger, d'Oyonax und Chevalier 79.
Filipps 281.
Fitzpatrik 71.
Fitzpatrik und Doty 73.
Foà, Scabia und Bordoni-Uffreduzzi 126.
v. Fodor 5.
Folett 183.
Fontana 133, 136.
Forgue 183.
Fowler 284.
Fox und Mac Kenzie 361.
Fraenkel 33, 126, 227, 236, 237, 271, 292, 321, 363, 368, 377, 378.
Fraenkel und Brieger 168, 170.
Fraenkel und Teissier 335.
Francis 322.
Fraser 137, 138, 140—142, 285.
Frémont 303.
Frerichs 354.
Freund 254.
Freund und Grosz 351.
Freund und Sternberg 65, 66.
Freymuth 29.
Freymuth und Petruschky 61.
Friedländer 283.
Friedmann 261.
Friedrich 88—91.
Frisch 133.
Fürbringer 280.
v. Fürth 321.
Funck 234.

Gabritschewsky 242.
Gaertner und Roemer 201.
Gaëtano und Salvati 76.
Galenus 246, 299.
Galeotti 342, 343.
Galeotti und Lustig 124—126.
Galli-Valerio 70.
Gamaleïa 24.
Gamaleïa und Strauß 206.
Gautier 134, 278, 281, 298, 340, 364, 387.
Gautier und Schmidt 277.
van Gehuchten 113.
Geißler 261.
Le Gendre 303.
Generali und Vassale 332.
Gerber und Prang 199.
Gerhardt 321.
Gibert und Carrin 93.
Gibier 163.
Gilbert 62.
Gilbert und Carnot 250, 251, 295—297, 336, 355.
Gilbert und Chassevant 303.
Gilbert und Dominet 165.
Gilbert und Weil 295.
Gimbert 100.
Gley 322, 332, 354, 360.
Gley und Thiroloix 355.
Goldberg 365.
Goldscheider 285, 355.
Goldscheider und Jacob 307.
Gottlieb 319, 321, 323.
Gourfin 321.
Gradenigo 61.
Graude 300.
Grasset 300.
Grasset und Bedel 200.
Griesinger 354.
Gromakowsky 154.
Grosz 66, 67.
Grosz und Freund 351.
Gruber 240.
Gruber und Durham 229, 235.
Grünbaum 237.
Grünfeld 106, 378.
Gürber 320.
Guerin und Taty 389.
Guida 200.
Guidotti 210.
Guillemonat und Charrin 261.
Guillemonat und Lapicque 294, 306.
Guinon und Rouffelange 55.
Gull und Ord 358, 359.
Gumlich 343.
Gunlette 183.
Haën, de 97.
Haffkine 21—24, 117, 121—1 230.
Hager 58, 210.
Hahn 11, 32, 214.
Hahn und Buchner 240.
Hahn und Bulling 226.
Hahn, Massen, Nencki u Pawlow 293.
Hale White 355.
Hallé und Albarran 76.
Hallopeau 107.
Hallot 324.
Hammarsten 290.
Hammerschlag 241.
Hammond 266, 315.
Haukin 11, 143.
Hartmann 183.
Hastings 161.
Havet 11.
Haycraft 252.
Hayem 96.
Hedderich 197, 198.
Hedon 354.
Heidenhain 289, 306, 333, 33
Heinrich und Abraham 107.
Henoch 56.
Héricourt und Richet 80, 14 165, 204, 205, 315.
Hermann 297.
Hermann und Abraham 107
Hertig 375.
Herton White 389.
Herzen 250, 306, 353.
Heubner 51, 52, 57—59.
Hilbert 59.
Hildebrandt 256.
Hirschfelder 213, 214.
Hochsinger 166.
Högyes 111.
Hoel 163.
Hofbauer 346.
Hofmeister 359, 365.
Holsti 182.
Horbaczewski 306, 307, 34 343—345.
Horlbeck 71.
van Horn 199.
Horrocks und Williams 212.
Horsley 249, 359, 361.
Hotman de Villiers und Vla 79.
Hougonnencq und Doyon 35
Howell 270.
Howitz 250, 361.
Huber 198.
Huber und Blumenthal 132.
Huchard 322.
Hunt 285.
Hunter 215.
Hutchinson 364.
Hutinel 200.

Jaarsveld und Stockvis 334.
Jaboulay 325.
Jacob und Goldscheider 307.
Jacobs 257, 258.
Jacoby und Blumreich 306.
Jacquet 385.
Jacquin 98.
v. Jaksch 241, 281, 345.
Jamin 365.
Janowski 46.
Jauson 127.
Jaquet 368.
Jasahura und Ogata 204.
Jawein 198.
Jenner 5, 13.
Jež 311, 312.
Jolles 347, 348, 351.
Josias 161.
Josué und Roger 170, 268.
Iscovesco 316.
Issaeff 235.
Issaeff und Pfeiffer 29—31.

Kaatzer 196.
Kanthack 11, 134.
Kaposi 199.
Katz und Aronson 56.
Kauffmann und Chanveau 354.
Kansch und Socin 291.
Keferstein 83.
Kempner und Brieger 243, 244.
Kerr und Bois 310.
Kinnicutt 271, 322.
Kitasato 118, 166.
Kitasato u. Behring 6, 170, 171.
Kitasato, Brieger und Wassermann 21, 36, 46, 47, 149, 172, 178, 179, 227, 228.
Kitasato und Weyl 167.
Kitashima und Behring 217.
Klebs 31, 32, 33, 47, 70, 189. 218—222, 241.
Klein 24.
Klemensiewicz 8.
Klemperer 20, 24, 172, 201.
Klemperer F. u. G. 7, 8, 127.
Klemperer und Levy 232.
Klingmüller und Weber 101.
Knauer 256.
Knorr 59, 206.
Knorr und Behring 10, 171, 172, 210.
Knowsley-Sibley 355.
Koch 3, 91, 186, 187—203, 212, 216.
Koch, Proskauer und Brieger 187.
Kocher 247, 250, 358, 359, 361.
Kochs 334.
Köhler 182, 183.
Königstein 323, 324.
Kolle 23, 183.
Kolle und Pfeiffer 230, 234, 235.
Kollmann 164.
Konowalow und Pawlow 303.
Kopfstein 84.
Kose 147.
Kossel 50—53, 55, 217, 339, 340, 342.
Kossel, Ehrlich und Wassermann 41, 56.
Kossel und Neumann 387.
Kowalski 112.
Krokiewicz 169, 267.
Krüger 68.
Kühne 202.
Külz 292.
Küstermann 55.

Lacy Firth 182.
Lagrange 394.
Lalande 283, 284.
Lancereaux 354.
Landau 258.
Landmann 15, 212, 225.
Landmann-Merck 222—226.
Landois 252, 253.
Landois-Schultze 253.
Landouzy 52, 54, 59, 60, 183, 201, 297.
Langdale 182.
Langerhans 55.
Langlois 320, 322, 332.
Langlois und Abelous 317.
Lapicque und Guillemonat 284, 306.
Lapierre 354
Lartschneider 83.
Lassar 86.
Latzko und Schnitzler 261.
Layral 337.
Lazarus 8, 24.
Lebreton 261.
Lebreton und Magdeleine 56.
Lebro und Roquette 81.
Leclef und Denys 154.
Lee 107.
Legrain 241.
Leif 197.
Lemoine 158, 159.
Lenz 368.
Lepinay 143.
Lépine 354.
Lepp und Babes 5, 114.
Lerebouilet 100.
Lermitte 324.
Lesser 199.
Letanneur und Dauriac 196.
Létulle und Péron 199.
v. Leube 238, 239, 353.
Levy 101.
Levy und Klemperer 232.
Lewaschew 241.
v. Leyden 129, 198.
v. Leyden-Charcot 280, 281.
Liebreich 18, 201.
Liguière und Nocard 160.
Lilienfeld 350.
Lindemann 362.
v. Lingelsheim 149.
Linossier 297, 303.
Lister 98.
Lloyd Jones 322.
Löffler 33, 54, 60, 61, 62.
Löffler und Abel 232.
Löffler und Dunbar 229.
Loew 19, 130.
Loew und Emmerich 10.
Löwenthal 242.
Loewy und Richter 260, 280.
Lorenz 340.
Lotti und Cerioli 62.
Ludwig C. 333.
Ludwig E. 306.
Lustig und Galeotti 124—126.
Luton 100.

Maassen und Petri 202.
Mabille 373.
Macalister 390.
Mac Court 80.
Mac Elliot 15.
Mac Gregor 352.
Mac Kenzie 250, 355, 389.
Mac Kenzie und Fox 361.
Mackie 163.
Mac Lennan 383.
Magdeleine und Lebreton 56.
Magnant 99.
Magnus Levy 378.
Mainzer 258.
Mairet und Bosc 272, 336.
Mairet und Vires 294, 295.
Maksutoff und Parodlorsky 49, 50.
Mankowsky 322.
Maragliano 128, 198, 206—213.
Marchand und Toulouse 259.
Marcinowski 393.
Marfan 96.
Marie 267.
Marinesco 271.
Marking Jones 182.
Markl 124.
Marmorek 149—163.
Marrani 210.
Marriot 182.
Martin 134, 135, 258, 322.
Martin und Roux 43—46.
Martin, Roux und Chaillou 56.
Marx und Pfeiffer 26, 27.
Massa 165.
Massen, Hahn, Neucki und Pawlow 293.

di Mattei 118.
Matthes 202.
Maude 389.
Maurange 264, 288, 374.
Mayer 303.
Mayer und Scoguamiglio 256.
Mayet 93.
v. Mering 290.
v. Mering und Minkowski 354.
Meißner 306, 353.
Melloni 61.
Mendel 271, 280.
Merck-Landmann 222—226.
Merieux und Niemann 155, 156, 158.
Merklen-Walther 361.
Mery 160.
Meslay und Sevestre 56.
du Mesnil 237.
Metschnikoff 8, 11, 24, 185, 186, 235.
Metschnikoff, Roux und Taurelli-Salimbeni 27.
Meyer und Albarran 335.
Michaelis 199.
Miescher 217, 339, 340.
Mikulicz 388.
Milchner 169.
Milroy 387.
Minkowski 293, 344.
Minkowski und Cohn 387.
Minkowski und v. Mering 354.
Mironoff 149.
Mond 258.
Mongour und Brà 79.
Monti (Pavia) 61.
Monti (Wien) 57, 59.
Moore 321.
Moore, Oliver, Schäfer und Nabarro 319.
Moorhead 161.
Moreau und Delaunay 259.
Morris und Witfield 199.
Mosi 337.
Mosny 127.
Mosny und Albarran 76.
Mossé 271, 373.
Mosso 274.
Mosso und Sabbatani 253.
Mouret 346, 347.
Moussu 332.
Mühlmann 321.
Müller 182, 198.
Munck 362.
Murchison und Schröder 293.
Muret 258, 260.
Murray 249, 321, 361.
Mya 57, 58.
Myers 320.
Nabarro, Oliver, Schäfer und Moore 319.
Nasse 314.
Nebelthau 292.
Neisser 75, 86, 101.
v. Nencki 17, 172, 198, 293.
v. Nencki, Hahn, Massen und Pawlow 293.
Neszczadimenko 78.
Neter 330.
Neumann 165, 330.
Neumann und Kossel 387.
Neusser 20.
Nicolaier 166.
Nielsen 365.
Niemann 206.
Niemann und Mérieux 155, 156, 158.
van Niessen 164.
Nissen und Behring 6, 204.
Nobécourt und Widal 268, 320.
Nocard 172, 180, 183.
Nocard und Lignière 160.
Nocard, Vaillard und Roux 174.
v. Nothafft 362.
Notkin 363, 368, 380—382.
Novy 351.
Nuttall 118.

Obermeier 242.
O'Connor 161.
Ogata und Jasahura 204.
Oliver 322.
Oliver und Schäfer 270, 307.
Oliver, Schäfer, Moore und Nabarro 319.
Opitz 83.
Oppenheimer 392.
Oraison 391, 392.
Ord und Gull 358, 359.
Orlandi, Cesaris und Demel 76.
Orlandi und Demel 231.
Osler 322.
Oswald 364.
d'Oyonax, Fiessinger und Chevalier 79.

Paltauf und v. Eiselsberg 133.
Pane 128.
Pantschenko 281.
Parascandolo 161.
Parkinson Turney 322.
Parodlorsky und Maksutoff 49, 50.
Pasteur 3, 109—112, 114, 115.
Paul 265, 266.
Pawlow und Konowalow 303.
Pawlow, Nencki, Hahn und Massen 293.
Pawlowsky und Buchstab 25.
Pear 322.
Peckolt 135.
Peiper und Benner 15, 2 228, 231.
Pellizzari und Bonadnce 1
Pentzoldt-Stintzing 201.
Péron und Létulle 199.
Pescarolo und Bormans 23
Peters 194, 198.
Petersen 83, 91.
Petri und Maassen 202.
Petruschky 155—157, 161, 1 197, 199, 228.
Petruschky und Freymuth
v. Pettenkofer 18.
Pfeiffer 77, 229.
Pfeiffer und Issaeff 29—31.
Pfeiffer und Kolle 230, 2 235.
Pfeiffer und Marx 26, 27.
Pfeiffer und Wassermann
Phisalix 136—139, 144, 145
Phisalix und Bertrand 1 139.
Pichler 83.
Pickardt 106, 322.
Picq und Bertin 204.
Pitres 390.
Plimmer 78.
Plinins 108, 133, 246.
Podwissotzky 323.
Poehl 276—282, 287, 2 305, 314, 330, 337, 3 374, 390, 393.
Popesco und Puscariu 108
Popoff 343.
Posner 371.
Pozzy 161.
Prang und Gerber 199.
Pregl und Zoth 274.
Presser 231.
Proskauer, Koch und Brieg 187.
Pugliesi 237, 289.
Puscariu und Popesco 108

Queire 322.
Quénu 183.
Quinquaud 279.

v. Raimondi 210.
v. Ranke 98.
Ransom 168, 169, 202.
Ransom und Behring 25,
Rattone und Carle 166.
Rayuaud 241.
Réclus 183.
Redi 133.
Rehn 361.
Reichhardt und Weir Mit 134.
Reinach 99.
Reinbach 389.

Reinert 391.
Rembold 16.
Rendu 322.
Rennie 143.
Renon 182.
de Renzi 128, 210, 346.
Repin 91.
Reverdin 358, 359.
Revillod 57.
Rhoden 314
Richelot 183.
Richet 316.
Richet und Chassevant 296.
Richet und Héricourt 80, 145, 165, 204, 205, 315.
Richter und Loewy 260, 280.
Riegler und Babes 112, 268.
Righi 129.
Rivière 385.
Robert 57, 183.
Robertson 266.
Röhmann 291, 292.
Roemer 201.
Roemer und Gaertner 201.
Roger 87, 149, 161, 183, 293.
Roger und Batray 95.
Roger und Charrin 150, 153, 158, 235.
Roger und Josué 170, 268.
Rolleston 271.
Roudot 162.
Roos 371, 378.
Roquette und Lebro 81.
Rosenbach 166.
Rossier 258.
Rouffelange und Guinon 55.
Roux 7, 9, 172, 183.
Roux und Borrel 183.
Roux und Martin 43—46.
Roux, Martin und Chaillou 56.
Roux, Metschnikoff und Taurelli-Salimbeni 27.
Roux und Vaillard 44.
Roux, Vaillard und Nocard 174.
Ruffer 154.
Rummo 355, 356.
Rumpf 232
Rumpf und de la Camp 198.
Ruppel 189, 202, 212, 216, 217.
Ruppel und Behring 217, 218, 226.
Rushton Parker 389.
Ryan 266.

Saake 292.
Saalfeld 258.
Sabbatani und Mosso 253.
Sacharoff 338, 339, 343.
Sahli 180, 181, 184, 253.
Saint-Yves Ménard, Beclère und Chambon 16.
Salge und Stoeltzner 330.
Salkowski 293, 356.
Salomon 276, 281.
Salvati und Gaëtano 76.
Sanarelli 71—74, 101, 227.
Sanchez Toledo und Veillon 167.
Sanson 322.
Sapelier, Thébault und Broca 11.
Sargnon 324.
Sauer 251.
Scabia, Foà und Bordoni-Uffreduzzi 126.
Schäfer und Oliver 270, 307.
Schäfer, Oliver, Moore und Nabarro 319.
Schäfer und Vincent 270.
Schenk 158.
Schiff 247, 250, 270, 306, 353, 358, 360, 372, 379.
Schiperowitsch 336.
Schirru 97.
Schleich 99, 100.
Schmidt und Gautier 277.
Schmiedeberg und Bunge 334.
Schnitzler und Ewald 270.
Schnitzler und Latzko 261.
Scholl und Emmerich 81—84.
Schreiber 199, 200.
Schreiner 277.
Schröder 198, 334.
Schröder und Murchison 293.
v. Schrötter 378.
Schubert 56.
Schücking 97.
Schüller 79.
Schulze 196.
Schur und Burian 344.
Schwartz, Tizzoni und Centanni 116, 117.
Schweinitz und Dorset 101, 189, 190.
Schweissinger 193, 194.
Scoguamiglio und Mayer 256.
Seé 345.
Seegen 292.
Seeligmann 199, 259.
Seidl 72.
Selensky und Danilewsky 307, 312.
Senator 198, 260, 261, 280.
Senn 89.
Sevestre 161.
Sevestre und Meslay 56.
Shober 304, 305.
Sicard und Widal 237.
Silvestrini 128.
Siron und Durante 161.
Sirotinin 227.
Slawyk 198.
Smirnow 10, 68—70, 172.
Smith, Bellingham und Washbourn 78.
Snow 302.
Socin und Kausch 291.
Sörensen 62.
Solis-Cohen 326.
Soonetz 108.
Spencer 162.
Spengler C. 196, 198.
Spengler L. 196.
Spiegel 194, 198.
Spiegler 201.
Spillmann 322.
Spillmann und Demange 297.
Spillmann und Etienne 260.
Spitzer 343.
Spronck 46, 63, 87, 91, 101.
Stadelmann 298.
Stanford 383.
Stark 196.
Steele 162.
Stehmann 259.
Stempel 197.
Stern 8, 132, 229.
Sternberg und Freund 65, 66.
Stoeltzner 326, 330, 331.
Stoeltzner und Salge 330.
Stokvis und Jaarsveld 334.
Stoppato 389.
Strauß und Gamaleïa 206.
Stroß 62.
Stuart 268, 286, 314, 328, 337, 375.
Suckling 322.
Swain 323.
Sydney Ringer 322.
Szymonowicz 322.

Takaki 9.
Takaki u. Wassermann 169, 266.
Talalesen und Babes 115.
Tambach 363.
Tarchanoff 279.
Tarulli und Curàtolo 256.
Taty und Guerin 389.
Taurelli-Salimbeni, Roux und Metschnikoff 27.
Taussig 111.
Tebb 292.
Teissier und Fraenkel 335.
Thébault, Broca und Sapelier 11.
Thiroloix 332, 354.
Thiroloix und Gley 355.
Thompson 339.
Tizzoni und Cattani 168, 173, 179, 182, 184, 185.
Tizzoni und Centanni 205.
Tizzoni, Schwartz und Centanni 116, 117.
Todd und Washbourn 62.
Tominet und Gilbert 165.

Tommasoli 95, 164.
Torre und Bizzozero 281.
Toulouse 373.
Toulouse und Marchand 259.
Trautas 297.
Treupel 371.
Triollet 93.
v. Tschudi 136.
Tsuboi und Emmerich 18, 20.
Tuwim 194.

Ullmann und Barbier 60.
Unna 101, 189, 190, 203, 204.

Vaillard 168, 173, 174, 183.
Vaillard und Roux 44.
Vaillard, Roux und Nocard 174.
Vaillard und Vincent 167.
Variot 55, 162.
Vassale 360, 365.
Vassale und Generali 332.
Vaughan 22, 346.
Vedel und Grasset 200.
della Vedova und Belfanti 60.
Veillon und Sanchez Toledo 167.
van der Velde 159, 160.
Velich 321.
Verhoogen und Baert 167.
Vermehren 384.
Vidal 297.
Videl 261.
Vincent 320.
Vincent und Schäfer 270.
Vincent und Vaillard 167.
Viquerat 146—148.
Virchow 257.
Vires und Mairet 294, 295.
Vlaef und Hotman de Villiers 79.
Voit C. 291.
Voit F. 291.

Waelsch 94.
Wahli 134.
Walger 131.
Wallich 161.
Washbourn, Bellingham und Smith 78.
Washbourn und Eyre 129.
Washbourn und Todd 62.
Wassermann 9, 129, 311.
Wassermann, Brieger und Kitasato 21, 36, 46, 47, 149, 172, 178, 179, 227, 228.
Wassermann, Ehrlich und Kossel 41, 56.
Wassermann und Pfeiffer 29.
Wassermann und Takaki 169, 266.
Watson 306.
Weber und Klingmüller 101.
Wecker 96.
Wegener 281.
Wehrmann 137.
Weichselbaum 126.
Weil und Gilbert 295.
Weintraud 387.
Weir Mitchell 134.
Weir Mitchell und Reichhard 134.
Weisbecker 8, 131.
Werner 182.
Wernicke 206.
Wernicke und Behring 34—36, 41.
Weyl und Kitasato 167.
White 384.
Widal 229, 236, 241, 312.
Widal und Chantemesse 228.
Widal und Nobécourt 268, 320.
Widal und Sicard 237.
Widerhofer 58.
Wieworowsky 165.
Wilcox 259.
Wilde 162.
Williams und Horrocks 212.
Witfield und Morris 199.
Wodon 162.
Wolffberg 327.
Wolffenbein 134.
Wood 308.

Yersin 117—121, 123.

Zabolotny 126.
Zimmermann und Emmerich 82, 83.
Zoth und Pregl 274.
Zucco 321.
Zuill 201.
Zuill und Diron 201.
Zuntz 292.